

JOANA FRÓES BRAGANÇA BASTOS

**CONTRIBUIÇÃO DA INSPEÇÃO VISUAL COM ÁCIDO ACÉTICO
E DA CAPTURA HÍBRIDA II COMO MÉTODOS ADJUNTOS À
COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA NA DETECÇÃO DAS LESÕES
PRECURSORAS E/OU DO CÂNCER CERVICAL**

Dissertação de Mestrado

**ORIENTADORA: Prof.^a Dr.^a SOPHIE FRANÇOISE M. DERCHAIN
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO**

**UNICAMP
2004**

JOANA FRÓES BRAGANÇA BASTOS

**CONTRIBUIÇÃO DA INSPEÇÃO VISUAL COM ÁCIDO ACÉTICO
E DA CAPTURA HÍBRIDA II COMO MÉTODOS ADJUNTOS À
COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA NA DETECÇÃO DAS LESÕES
PRECURSORAS E/OU DO CÂNCER CERVICAL**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Tocoginecologia

**ORIENTADORA: Prof.^a Dr.^a SOPHIE FRANÇOISE M. DERCHAIN
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO**

**UNICAMP
2004**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

B73c Bragança, Joana Fróes
 Contribuição da inspeção visual com ácido acético e
 da captura híbrida II como métodos adjuntos à
 colpocitologia oncológica na detecção das lesões
 precursoras e/ou do câncer cervical. / Joana Fróes
 Bragança. Campinas, SP : [s.n.], 2004.

 Orientadores: Sophie Françoise Mauricette Derchain,
 Luiz Carlos Zeferino
 Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de
 Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

 1. Biologia Molecular. 2. Colo – uterino – câncer. 3.
 Câncer – prevenção. 4. Diagnósticos. 5. Colposcopia.
 I. Sophie Françoise Mauricette Derchain. II. Luiz Carlos
 Zeferino III. Universidade Estadual de Campinas.
 Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: JOANA FRÓES BRAGANÇA BASTOS

Orientadora: Prof.^a Dr.^a SOPHIE FRANÇOISE M. DERCHAIN

Co-Orientador: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO

Membros:

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: / /

*É difícil defender
Só com palavras a vida
(ainda mais quando ela é
esta que se vê, severina).*

João Cabral de Melo Neto

Dedico este trabalho...

*A todas as mulheres de morte e vida severina
E à minha mãe que me fez enxergá-las.*

*Ao meu filho, João Pedro,
que me mostrou a imensidão do amor.*

Ao Pedro, meu companheiro de vida.

*Ao meu pai,
por sua integridade, amor e segurança
tão definitivos para minha vida.*

*Às minhas irmãs Hermínia e Celina
--minhas melhores amigas--, e à minha família,
que estiveram presentes neste trabalho
assim como em toda a minha vida.*

Agradecimentos

À Prof^a.Dra. Sophie Françoise Mauricette Derchain, pela oportunidade de trabalhar em um grupo de pesquisa fruto de seu competente trabalho de pesquisadora e docente, pela presença incansável durante toda esta pesquisa, pela amizade e carinho e por sempre acreditar.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino que, com seu exemplo, mudou irreversivelmente meu modo de pensar a medicina.

Ao Prof. Dr. Kari Syrjänen pelo apoio e coordenação deste estudo multicêntrico no qual este trabalho está inserido.

Aos amigos do grupo de pesquisa, sem os quais este trabalho seria impossível:

À amiga Samara Messias da Silva por dividir ombro a ombro os longos períodos de coleta de dados e momentos de dúvidas e vitórias.

Ao amigo Luís Otávio Zanatta Sarian pela organização do banco de dados e colaboração na análise estatística e pelo apoio sensato e sempre presente.

Às amigas Renata Clementino Gontijo, pela colaboração na organização da coleta no CAISM, e Cássia, Daniela, Adriana e Margareth pela colaboração na coleta de dados.

Aos amigos Eliana Montemor, Douglas Munhoz e Rozani Dufloth pela leitura das lâminas e a todos do Laboratório que sempre favoreceram o trabalho.

Às biólogas Elizabeth Campos, Denise Pita Lima e Lúcia Carvalho, pela realização dos exames de captura de híbridos.

Aos amigos da ASTEC: à Sueli Chaves, Neder, Cylene e Rosário pela sempre gentil colaboração na formatação desta tese e material fotográfico.

À Cidinha pela colaboração incansável na organização dos agendamentos, à Zoraide, Lourdinha, Marlene Júlia, Romilda, Enf^a. Simone, direção de enfermagem, funcionários do SAME e tantos outros funcionários que participaram e estimularam esta pesquisa, fazendo do CAISM um pedaço da minha casa.

Aos Profs. Lúcia Helena S. da Costa-Paiva e José Antônio Simões pela análise extremamente competente e atenciosa na ocasião da qualificação, com sugestões valiosas incorporadas a este trabalho.

Aos meus eternos mestres: Cristina Lalli, Cláudio Coy, Flávio de Sá, Ilka Boin, João José Fagundes, Juvenal Ricardo Góes, Luis Guillermo Bahamondes, Luis Sérgio Leonardi e Sigisfredo Brenelli, pelos exemplos que nortearam a minha formação.

À Dra. Kazue Panetta (in memorian), pela confiança em me integrar à equipe da Oncologia e pelo carinho e estímulo insubstituíveis.

Este trabalho foi parcialmente financiado por:

Comitê Europeu de Pesquisa da Comunidade Econômica
Europeia (CEE)– INCO DEV 4-CT-2001-(10013)
Coordenadores: Professor Kari Syrjänen e Professor Paulo Naud.

Os kits para captura de híbridos II foram
doados pelo Professor Attila Lörincz.

Fundação de Amparo à Pesquisa
do Estado de São Paulo (FAPESP)
processo número 02/05295-4.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	x
Resumo	xii
Summary	xv
1. Introdução	17
1.1. A epidemiologia do câncer de colo	19
1.2. A citologia oncológica.....	21
1.3. A inspeção visual com ácido acético.....	22
1.4. A captura híbrida para HPV	25
1.5. O padrão-ouro	29
2. Objetivos	32
2.1. Objetivo geral	32
2.2. Objetivos específicos	32
3. Sujeitos e Métodos.....	33
3.1. Desenho de estudo	33
3.2. Tamanho amostral	33
3.3. Variáveis.....	33
3.4. Variáveis descritivas.....	34
3.5. Padrão-ouro.....	35
3.6. Seleção dos sujeitos	36
3.7. Critérios de inclusão.....	37
3.8. Critérios de exclusão.....	37
3.9. Técnicas, testes e exames.....	37
3.10. Instrumentos para a coleta de dados	44
3.11. Coleta de dados.....	44
3.12. Processamento e análise de dados.....	45
3.13. Aspectos Éticos	46
4. Resultados	48
5. Discussão.....	62
6. Conclusões	73
7. Referências Bibliográficas.....	75
8. Bibliografia de Normatizações	86
9. Anexos	87
9.1. Anexo 1 - Cartaz de Convite	87
9.2. Anexo 2 - Check List	88
9.3. Anexo 3 - Termo de Consentimento	89
9.4. Anexo 4 - Questionário.....	92
9.5. Anexo 5 - Tabelas	98

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ASCUS	<i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i> (Atipia de células escamosas de significado indeterminado)
AGUS	<i>Atypical glandular cells of undetermined significance</i> (Atipia de células glandulares de significado indeterminado)
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CH II	Captura de híbridos II
CO	Colpocitologia oncológica
DST	Doença sexualmente transmissível
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DIU	Dispositivo intra-uterino
et al.	E outro(s), e outra(s)
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
HPV	<i>Human Papillomavirus</i> (Papilomavírus humano)
HSIL	<i>High grade squamous intraepithelial lesion</i> (lesão escamosa intra-epitelial de alto grau)
IC	Intervalo de confiança
IVA	Inspeção visual com ácido acético

ISH	<i>In situ hybridization</i> Hibridização <i>in situ</i>
LSIL	<i>Low grade squamous intraepithelial lesion</i> (lesão escamosa intra-epitelial de baixo grau)
NIC	Neoplasia intra-epitelial cervical
PCR	<i>Polimerase chain reaction</i> (Reação em cadeia da polimerase)
RP	Razão de Prevalência
URL/CP	Unidade relativa de luz / Controle positivo
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
VPN	Valor preditivo positivo
VPP	Valor preditivo negativo

Resumo

OBJETIVO: avaliar a contribuição da inspeção visual com ácido acético e da captura híbrida II como métodos adjuntos à colpocitologia oncológica na detecção das lesões precursoras ou câncer cervical. **SUJEITOS E MÉTODOS:** realizou-se inicialmente um estudo descritivo de corte transversal e posteriormente validação de teste diagnóstico. Foram incluídas 809 mulheres (18 a 64 anos) atendidas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas, de janeiro de 2002 a julho de 2003. Na primeira consulta, as mulheres responderam a um questionário pré-estruturado e todas foram submetidas a exame ginecológico que consistiu em coleta de material para colpocitologia oncológica com espátula de Ayres e escova endocervical; coleta de material para detecção de papilomavírus humano de alto risco oncogênico por captura híbrida II; inspeção visual, com aplicação de ácido acético a 5% e colposcopia com biópsia dirigida das áreas anormais. Para avaliar a associação entre o resultado de cada exame de rastreamento e o resultado da colposcopia foi calculada a razão de prevalência com intervalo de confiança a 95%. Para avaliar o desempenho dos exames de rastreamento na detecção de lesão histológica foram calculadas a

sensibilidade e a especificidade, assim como os valores preditivos positivo e negativo de cada método, considerando o padrão-ouro *sem doença*, a colposcopia normal ou biópsia sem lesão induzida pelo papilomavírus humano e, *com doença*, biópsia NIC 1 ou mais. Em uma primeira análise avaliou-se o desempenho dos testes para a detecção de qualquer lesão histológica induzida pelo papilomavírus humano e posteriormente este cálculo foi realizado para NIC 2 ou mais. **RESULTADOS:** das 809 mulheres avaliadas, 12% apresentavam inspeção visual com ácido acético anormal, 19% tinham captura híbrida II positiva e 7% apresentaram alterações na colpocitologia oncológica. Cento e quatorze mulheres (14,7%) foram submetidas à biópsia e, destas, 39 (4,8%) apresentaram lesões associadas com papilomavírus humano, sendo que 12 apresentavam neoplasia intra-epitelial cervical 2 ou mais. Houve uma associação estatisticamente significativa entre os exames de rastreamento e a colposcopia, sendo a melhor associação encontrada com a inspeção visual com ácido acético. Em relação ao desempenho dos exames pode se observar que com sensibilidade maior que 70% para lesão histológica e especificidade de 91%, a inspeção visual com ácido acético apresentou melhor desempenho como método isolado na detecção de neoplasia intra-epitelial 1 ou mais. A sensibilidade da captura híbrida foi maior para a detecção de neoplasia intra-epitelial 2 ou mais. A especificidade da colpocitologia oncológica foi superior à dos outros dois métodos para lesões de baixo e alto grau, embora sua sensibilidade tenha sido significativamente inferior. Ao avaliar a associação dos diferentes métodos de rastreamento considerando-se sempre pelo menos um positivo, observou-se que a associação da inspeção visual à colpocitologia oncológica aumentou significativamente a detecção de doença

histológica sem perda significativa da especificidade. A sensibilidade da associação dos três métodos para o diagnóstico de neoplasia intra-epitelial 1 ou mais foi significativamente melhor do que a da colpocitologia oncológica isoladamente ou associada à inspeção visual com ácido acético. Já para a detecção de lesões de alto grau, a associação da captura híbrida à colpocitologia oncológica foi o método que apresentou melhor sensibilidade sem perda na especificidade. **CONCLUSÃO:** A inspeção visual com ácido acético contribuiu significativamente na detecção de doença histológica, embora a associação da colpocitologia oncológica e captura híbrida tenha sido o melhor método para detecção de lesões de alto grau.

Summary

OBJECTIVE: to assess the contribution of visual inspection with acetic acid and Hybrid Capture II as adjunct methods to Pap test in detecting cervical squamous precursor lesions and cervical cancer and evaluate the performance of these different methods. **SUBJECTS AND METHODS:** this was a cross-sectional study and validation of diagnostic test. Eight hundred and nine women were included and consecutively attended gynecological consultations at the Campinas State University, Brazil, from January 2002 to July 2003. Pap test, detection of high-risk Human Papillomavirus with visual inspection with acetic acid and hybrid capture II and colposcopy were performed for all patients. Colposcopically abnormal areas were biopsied. To compare the association between visual inspection with acetic acid, hybrid capture II and Pap test with colposcopic result prevalence ratio were used. To evaluate the performance of each test in detecting histologically-confirmed lesions sensitivity, specificity and positive and negative predictive values with respective confidence intervals of each test were evaluated. Considering gold standard as normal when colposcopy is normal or biopsy is without disease and abnormal when the biopsy shows intraepithelial neoplasia or more.

RESULTS: Among 809 woman tested, visual inspection with acetic acid was considered abnormal in 12%, 8% had abnormal Pap tests and 19% had positive hybrid capture II. One hundred and fourteen (14.7%) women underwent to cervical biopsies, being that of 39 (4.8%) Human Papillomavirus-related lesions, 12 consisted of intraepithelial neoplasia 2 or worse. The association of the screening exams and the colposcopy was statistically significant for all tests but visual inspection with acetic acid had the strongest concordance with a 72% sensibility and 91% specificity. The sensitivity of hybrid capture II was higher in detecting intraepithelial neoplasia 2 or more. The specificity of Pap test was better than the two other tests, although the sensibility was lower. In order to evaluate the association of the different methods considering at least one test positive, the association of visual inspection with acetic acid and Pap test raised the sensibility without low specificity. The sensitivity of the association of the three methods to detect CIN 1 or worst was better than the Pap test alone or associated with VIA. To detect CIN 2 or worst the better association was CH II and Pap test.

CONCLUSION: the VIA contributed to detect disease although the association of Pap test and HC II improved the detection of CIN 2 or worst.

1. Introdução

Em todo o mundo, a cada ano, meio milhão de mulheres são vítimas do câncer de colo uterino, chegando-se a uma taxa de mortalidade média de 50% desta população (BOSH, 2003). Não por acaso, 78% das novas ocorrências/ano incidem em países em desenvolvimento, evidenciando a convergência entre as condições socioeconômicas e a precariedade de acesso ao diagnóstico e tratamento deste tipo de câncer, conforme mostrado por diferentes pesquisas desenvolvidas em âmbito mundial (SANKARANARAYANAN, 2002; ARROSSI et al., 2003; LAZCANO-PONCE et al., 2003).

Na América Latina o câncer cérvico-uterino é a segunda neoplasia mais freqüente e também a segunda causa de morte por câncer em mulheres. Como agravante deste quadro, estudos mostram que houve pouca ou nenhuma redução da incidência entre 1960 e 1993 em várias regiões de países em desenvolvimento, apesar dos diferentes programas de controle implementados e por meio de múltiplos métodos e práticas (BINGHAM et al., 2003; LAZCANO-PONCE et al., 2003).

Os dados referentes à projeção da doença para o ano 2000 em todo o mundo são representativos da realidade tratada neste estudo. Foram estimados 76.000 novos casos de câncer cérvico-uterino e 30.000 mortes correlacionadas a ele, o que representa 16% e 13% da incidência mundial de câncer, respectivamente. A América Latina, portanto, insere-se entre as áreas de maior incidência do câncer cérvico-uterino, sendo acompanhada nestas estatísticas por países sul-africanos e do Sul e Sudoeste da Índia (WANG et al., 2003). Internamente, os países latinos contemplam diferentes quadros situacionais da doença, sendo as maiores taxas encontradas no Haiti, com a incidência de 93,9/100.000 mulheres, seguido da Nicarágua com 61,1/100.000 e Bolívia 58,1/100000 (ARROSSI et al., 2003).

No Brasil, o número de casos novos estimados em 2003 foi de 16.480 mulheres e de óbitos 4.110, o que representa a incidência de 18,3/100.000 mulheres, sendo o segundo tipo mais freqüente desta moléstia (excluindo-se o de pele). Apresenta ainda uma taxa de mortalidade de 4,5/100.000, sendo a quarta causa de morte por câncer em mulheres. Entre as diferentes regiões nacionais, entretanto, há um ordenamento estatístico que reforça os indícios de vinculação direta entre o desenvolvimento socioeconômico, a precariedade da estrutura de assistência à saúde e a ocorrência do tipo de câncer aqui abordado. Destaque-se que a região Norte é a que apresenta maior incidência, chegando a 27,8/100.000 casos novos por ano, sendo a primeira causa de morte por câncer em mulheres nessa região. As taxas também são elevadas na região Nordeste, onde o câncer de colo é o segundo de maior incidência, seguido pelas regiões Centro Oeste, Sul e Sudeste (INCA, 2004).

Diferentemente dos outros cânceres, o câncer cervical é, em princípio, uma doença prevenível, já que se trata de uma patologia com longo período de lesões precursoras precedendo a neoplasia invasora. O potencial preventivo é ainda mais significativo quando se consideram os conhecimentos adquiridos no século XX em relação ao diagnóstico e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) (SARAIYA et al., 2002b), conquistados no transcorrer do século XX. Assim, o câncer do colo uterino torna-se a neoplasia maligna com a possibilidade de prevenção potencialmente mais eficaz, dentre as diversas formas de intervenção no combate às múltiplas manifestações desta doença.

1.1. A epidemiologia do câncer de colo

Aceita recentemente, a relação causal entre o papilomavírus humano (HPV) e neoplasia do colo do útero estabeleceu um novo paradigma de pesquisa em prevenção, detecção e tratamento da NIC e do câncer invasor. O HPV pertence à família do ácido desoxidorribonucléico (DNA) vírus, havendo mais de 150 genótipos descritos – dentre os quais aproximadamente 40 infectam o trato anogenital inferior, causando desde verrugas até o câncer (SCHIFFMAN et al., 1993; MUNOZ, 2003; SCHIFFMAN e CASTLE, 2003a). Com a prevalência de 2% a 3% na população geral e a incidência anual de 8% em mulheres jovens (22 anos de idade) sexualmente ativas, a infecção cervical pelo HPV atualmente representa a doença sexualmente transmissível (DST) isolada mais freqüente no mundo (SYRJANEN et al., 1990a; 1990b; SYRJANEN e SYRJANEN, 2000).

Um estudo brasileiro realizado no Estado de São Paulo pelo Instituto Ludwig, em que foram avaliadas prospectivamente 2.528 mulheres através da detecção do HPV pela Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), mostrou 15% de prevalência da infecção pelo vírus, com incidência mensal de novas infecções de 1,3% e persistência de 35%, após 12 meses de seguimento (FRANCO et al., 1999).

O potencial oncogênico dos diversos tipos de HPV é variado, sendo os HPV 16 e 18 os de maior risco para NIC 3 ou câncer. O HPV tipo 16 foi recentemente considerado pelo *National Cancer Institute* como definitivamente carcinogênico para a raça humana (SCHIFFMAN et al., 1993). Na realidade, as evidências epidemiológicas levam a afirmar que a infecção por HPV é o fator de risco isolado mais importante para câncer do colo do útero (SYRJANEN e SYRJANEN, 1999). Os tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 66 e 68 também são considerados de risco para neoplasia, enquanto o 6 e o 11 são associados a condilomas, verrugas e lesões benignas (MUNOZ, 2003; MUNOZ et al., 2003; SCHIFFMAN e CASTLE, 2003b).

Um dos principais desafios para a compreensão da relação entre a evolução da NIC e do câncer invasor com a infecção pelo HPV é encontrar maneiras fidedignas para determinar quais são os indivíduos infectados, a duração da infecção e qual a evolução clínica das pessoas infectadas. WACHOLDER (2003) demonstra que existem grandes dificuldades em se analisar e discutir a relação de causa e efeito entre HPV e neoplasia cervical. Como muitas mulheres apresentam infecção transiente, que pode não ser detectada por um único exame ou por exames realizados em determinados intervalos, mesmo os grandes

estudos de prevalência ou incidência continuam sendo questionáveis. Finalmente, como ainda não está definida qual a carga viral necessária para causar lesão, a detecção de HPV por métodos muito sensíveis pode superestimar o número de infecções realmente de risco, pode existir uma perpetuação das distorções que impedem a otimização dos resultados dos exames preventivos.

1.2. A citologia oncológica

Os programas de rastreamento embasados na citologia oncológica (CO) têm sua eficácia definitivamente comprovada, tendo sido organizados e implementados com sucesso em muitos países. Com este tipo de programa, uma redução significativa (70%) na incidência e na mortalidade pôde ser obtida, usando um teste simples e barato: o CO (HAKAMA e HRISTOVA, 1997; MILLER et al., 2000; SYRJANEN e SYRJANEN, 2000).

Tais programas, embasados fundamentalmente na aplicação sistemática da CO, aumentaram significativamente a detecção das NIC, cujo tratamento é mais simples e menos agressivo que o das lesões invasoras. Sua aplicabilidade nos países em desenvolvimento é, no entanto, dificultada por vários fatores como altos custos para sua implantação, a necessidade de laboratórios e profissionais capacitados, além da logística complexa para um programa de rastreamento. Os laudos do exame citológico são extremamente subjetivos, dependendo profundamente da interpretação morfológica, e sujeitos a riscos de coleta inadequada ou de controle de qualidade insuficiente, podendo levar a erros de

laboratório ao rastrear e interpretar os exames e a conseqüentes falhas na prevenção do câncer cérvico-uterino (KOSS, 1989, 1993; FOLLEN e RICHARDS-KORTUM, 2000; MYERS et al., 2000; NANDA et al., 2000; SARAYA et al.; 2002; CRONJÉ, 2004). Assim, o principal problema do programa de rastreamento embasado na CO é sua baixa sensibilidade que, segundo estudos de revisão, variou entre 30% e 87%, ainda que sua especificidade tenha oscilado de 86% a 100% (MYERS et al., 2000, NANDA et al., 2000). Outros fatores que colaboram para a baixa eficácia dos programas de rastreamento baseados na CO em países em desenvolvimento são predominantemente conjunturais, como a pequena cobertura das populações de risco e a precariedade da assistência médica (BARRATT, 2001; CRONJÉ et al., 2003; LAZCANO-PONCE et al., 2003). Há que se reconhecer ainda que os programas implementados em países em desenvolvimento são elaborados de forma extremamente heterogênea em seus procedimentos e práticas, além de caracterizarem-se por uma dependência estrutural de áreas de maior desenvolvimento econômico e social e, assim, fragilizando o envolvimento de áreas pobres que não dispõem de infra-estrutura adequada para seu processamento (MEGEVAND et al., 1996; VAN LE, 1993; NANDA et al., 2000; SARAYA et al., 2002).

1.3. A inspeção visual com ácido acético

Como os obstáculos para o estabelecimento dos programas de rastreamento são esmagadores em países em desenvolvimento, nos quais, muitas vezes, os instrumentos necessários para a CO simplesmente não existem, outras medidas

têm sido pesquisadas e adotadas como métodos adjuntos ou substitutos da CO, como a inspeção visual sem ácido acético (IV), inspeção visual com ácido acético (IVA), cervicografia e testes para detecção da infecção por HPV por métodos de biologia molecular através de coleta tradicional ou autocoleta, como a Captura Híbrida (CH II), ou o PCR (FRANCO et al., 1999; SYRJANEN e SYRJANEN, 1999; MILLER et al., 2003). Neste sentido, a IVA tem recebido atenção considerável como técnica alternativa ou associada à CO em países em desenvolvimento. Vários estudos têm demonstrado que sua habilidade é equivalente à da citologia na detecção de lesões precursoras do carcinoma cervical (SCHGAL, 1991, NENE et al., 1996; DENNY et al., 2000a;b; SARAYA et al., 2002; BASU et al., 2003, SANKARANARAYANAN et al., 2003; JERONIMO et al., 2003;).

A IVA foi descrita como método de rastreamento do câncer cérvico-uterino na década de 80. Em um dos primeiros estudos sobre sua pertinência e efetividade, foram avaliadas 2.400 mulheres em Florença, na Itália. Os resultados obtidos, comparando a colposcopia e a IVA, mostraram que das 312 mulheres cuja colposcopia identificou zona de transformação atípica, 98,4% apresentavam epitélio branco na IVA. O resultado histopatológico foi compatível com alterações pré-neoplásicas em 45,8%. Evidenciava-se, assim, que a cérvix de risco poderia ser identificada reconhecendo-se áreas aceto brancas a olho nu, ainda que com incidência elevada de resultados falsos positivos (OTTAVIANO e LA TORRE, 1982).

Posteriormente, WESLEY et al. (1997) também estudaram a IV, porém sem o ácido acético, como método diagnóstico das lesões cervicais em comparação com a citologia. Avaliaram 2.843 mulheres já encaminhadas por sintomas sugestivos

de lesão pré-neoplásica ou câncer invasor, e encontraram anormalidade na IV em 45% das mulheres. A sensibilidade e a especificidade para detecção de NIC 3 foram respectivamente de 71,9% e 55,3%. Para o câncer invasor foram obtidas taxas de 92,3% e 55,2%, na mesma sequência. Os autores concluem, porém, que o resultado da IV é subjetivo, variável de acordo com o examinador, não sendo ideal como método de rastreamento. Referem ainda que aplicar o ácido acético poderia melhorar sua performance.

Ainda no final da década de 90, um grande estudo populacional conhecido como “Projeto Zimbabwe” avaliou o papel da IVA como método de rastreamento alternativo para câncer do colo, em países nos quais foi evidenciada a falha dos programas que tinham como base a CO. Este projeto visava comparar a sensibilidade e especificidade da CO com o desempenho da IVA, realizada por não médicos, em uma rede primária de saúde na África. Após o estudo de 10.934 mulheres por ambos os métodos, observou-se que a sensibilidade da IVA, de 76,7%, era superior à da CO, de 44,3%.. Entretanto, a especificidade da IVA foi de 64,1% quando comparada com 90,6% da CO. Os autores concluíram que a IVA é mais sensível, porém seu valor preditivo positivo é menor. Como mais de 75% das lesões detectadas pela IVA foram vistas na colposcopia, os autores sugerem também que o tratamento da cérvix poderia ser realizado sem a prévia magnificação colposcópica. A IVA seria consolidada como um método de rastreamento eficaz em países com poucos recursos, pois, rapidamente e com baixo custo, pode diferenciar uma cérvix sadia de uma potencialmente doente (JHPIEGO, 1999).

A aplicação do ácido acético é rotineiramente realizada nos exames colposcópicos para a visualização do epitélio cervical. Na IVA, a cérvix é lavada com ácido acético a 3% ou 5% e observa-se o colo a olho nu, à procura de áreas aceto brancas no epitélio cervical (WRIGH et al. 2002a; 2002b; CLAES et al., 2003; GONTIJO, 2002; 2004; SANKARANARAYANAN et al., 2004). Este método mostra importantes vantagens sobre as técnicas tradicionais de rastreamento: é simples e requer mínima infra-estrutura e equipamentos. Além disso, permite que na primeira visita ao programa de controle seja oferecido à mulher, a partir da realização da colposcopia, um tratamento imediato (WESLEY et al., 1997; SANKARANARAYANAN et al., 1998; JHPIEGO, 1999; DENNY et al., 2002; GAFFIKIN et al., 2003; SANKARANARAYANAN et al., 2003). Os riscos decorrentes desse tratamento, conforme já apontado em diversos estudos, incidem sobre a generalização do tratamento sem uma real necessidade, devido à baixa especificidade do exame ou ao subtratamento de doença invasora a partir de cauterização efetuada precipitadamente.

1.4. A captura híbrida para HPV

Não obstante os indícios de qualificação do diagnóstico e medidas de prevenção do câncer de colo uterino através da aplicação associada de CO e IVA, ainda há que se reconhecer inúmeras dificuldades para sua difusão plena e eficaz em todas as regiões, especialmente em países em desenvolvimento, quanto a recursos humanos e instrumentos de manipulação, entre outros. Neste

sentido, atualmente tem sido exaustivamente pesquisada uma terceira ferramenta, a CH II, para a detecção do HPV, oferecendo perspectivas de contribuição isoladamente ou em associação às ferramentas já adotadas (REID et al., 1991; RICHART et al., 1998; SASLOW et al., 2002; COX, 2003; LORINCZ et al., 2003; WRIGHT e SCHIFFMAN, 2003; FRANCO, 2003; ; WRIGHT et al., 2003; 2004; MONSONEGO et al., 2004).

No entanto, antes de se avaliar a importância do diagnóstico biomolecular e da carga viral no rastreamento das lesões cervicais, é importante lembrar as limitações e importância dos testes diagnósticos. O HPV não pode ser cultivado *in vitro*; assim, a detecção do vírus depende exclusivamente da análise molecular de suas seqüências de DNA. Diversos métodos moleculares para detecção e quantificação do HPV já foram desenvolvidos e, desde o final da década de 80 estão comercialmente disponíveis alguns testes que utilizam sondas de ácidos nucleicos. Nos primórdios de sua implementação, tais testes eram de manipulação complexa e trabalhosa, envolvendo fósforo radiativo e sondas *slot-blot*. Paralelamente, outras técnicas foram desenvolvidas, utilizando principalmente a hibridização de ácidos nucleicos. Atualmente, os métodos de hibridização molecular para detecção do HPV podem ser agrupados em três categorias: 1) detecção direta do ácido nucleico; 2) amplificação do sinal de hibridização e 3) amplificação de alvos (HUBBARD, 2003).

Os métodos que utilizam amplificação de sinal, como a CH II, têm a vantagem de serem comercializados como *kits* de fácil manipulação e oferecer resultados semiquantitativos. Entretanto, por ser tecnologia patenteada e licenciada,

apresenta-se em desvantagem em relação aos métodos de tecnologia aberta. Dentre as técnicas que utilizam a amplificação de alvos, a PCR é uma tecnologia com alta flexibilidade e permite detectar com grande sensibilidade o tipo e a carga viral do HPV, além de possibilitar análises gênicas complexas e múltiplas. Tem como desvantagens a sua utilização mais restrita à pesquisa e a grande facilidade de contaminação com material previamente amplificado. Quando se avalia a sensibilidade de todos estes testes, observa-se que a sensibilidade da amplificação de alvos é maior que a da amplificação de sinal, sendo esta maior que a das sondas diretas. Em relação a cada teste especificamente, a sensibilidade é crescente a partir da hibridização *in situ* (ISH) e *Southern blot*, passando pela técnica de DNA e CH II, seguida pela PCR da região longa de controle, culminando na PCR em tempo real. Em termos numéricos, a CH II tem um limite inferior de detecção de 1pg/ml, o que corresponde a 120.000 partículas virais. A taxa de detecção teórica limite do PCR em tempo real quantitativo (RQ-PCR) é de uma seqüência de ácido nucléico (HUBBARD, 2003).

Todos os métodos usados para a detecção do HPV em espécimes clínicos são embasados nos mesmos princípios e técnicas de biologia molecular utilizadas na descoberta da família dos HPV. Embora a maioria dessas técnicas tenha sido desenvolvida no âmbito da pesquisa, grandes são suas chances de migrarem para os laboratórios clínicos. Muitos genótipos de HPV têm suas seqüências de ácidos nucléicos conhecidos, porém poucos estão patenteados e assim seu uso comercial é proibido. A grande revolução, tanto para pesquisa epidemiológica quanto para aplicação prática clínica, foi a comercialização da CH II pela *Digene*

Corporation (Gaithersburg, Md), único teste aprovado pelo *Food and Drug Administration* para diagnóstico *in vitro* (WRIGHT et al., 2002b). Porém, os direitos exclusivos da Digene sobre alguns tipos de HPV de alto risco limitaram seu uso comercial por outros laboratórios. Assim, embora a CH II tenha sido o método mais citado na literatura para detecção de *pools* de HPV de alto e baixo riscos oncogênicos nos últimos anos, não é o único ou o melhor teste para avaliação da evolução da história natural da doença. A PCR, em um futuro próximo, aparece como técnica cada vez mais aplicável em laboratórios assistenciais. Recentemente, os Laboratórios Roche (2002) desenvolveram nova técnica com PCR, mas o seu patenteamento e licenciamento podem gerar os mesmos empecilhos que impediram a disseminação mais vigorosa da CH II (HUBBARD, 2003; FTNER e VILLA 2003).

Estudos epidemiológicos mostram que existe acentuada correlação entre anormalidades do exame citológico e a detecção do HPV, sendo que a prevalência de exames positivos para o vírus salta de 11% em mulheres com citologia normal para 73% naquelas com exames alterados (WOLF et al., 2003; MUNOZ et al., 2003; BRATTI et al., 2004). Nos Estados Unidos da América (EUA), alguns autores demonstraram melhor relação custo/ benefício ao utilizarem a CH II como teste de rastreamento de patologia cervical, ao invés da citologia: a CH II diminuiria as taxas de exames falso-negativos, com maior sensibilidade e valor preditivo negativo, reduzindo a necessidade de colposcopia e biópsia e aumentando o intervalo de tempo entre as consultas para *screening*.

A CH II, entretanto, não foi aprovada para substituir a citologia, mas como teste adjunto ao exame de Papanicolaou em alguns países. Encontrou-se

sensibilidade de 90% da CH II na detecção de lesões de alto grau, em contraste com 50% a 75% para a citologia. Por outro lado, quando os resultados da CO e CH II forem negativos, entre 97% e 100% das mulheres estarão livres da doença (APGAR e BROTZMAN, 1999; CLAVEL et al., 1998; 1999; LIAW et al, 1999; MEIJER et al., 2000).

1.5. O padrão-ouro

Vários autores têm atualmente estudado a associação de dois ou mais métodos para aumentar o diagnóstico das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas (WESLEY et al., 1997; SANKARANARAYANAN et al., 1998, JHPIEGO, 1999; 2002; 2003; 2004; COSTA et al., 2000; DENNY et al., 2000a;b; FOLLEN e RICHARDS-KORTUM, 2000; CRONJÉ et al, 2001, 2003; COX, 2003; LORINCZ et al., 2003).

Acredita-se ser pertinente observar que as associações de métodos devem ser criteriosamente avaliadas, para que haja um impacto na redução de incidência e mortalidade por câncer de colo uterino, com programas de rastreamento de custo efetivo e que não levem a tratamentos desnecessários. NANDA e MYERS (2001) apontam para a importância do uso adequado do padrão-ouro para a análise da performance dos métodos. Os autores ressaltam que a maioria dos estudos não apresenta padrão-ouro, mas apenas comparam os novos métodos com aqueles já utilizados, assumindo que as alterações sejam verdadeiros positivos, levando a um viés na avaliação da sensibilidade do novo teste. Entretanto, um aumento na proporção de exames alterados não necessariamente indica que

estas mulheres tenham doença, podendo ser, apenas, resultados falsos positivos. Além disso, muitos estudos assumem que a concordância dos testes são verdadeiros negativos e positivos, o que em alguns casos podem ser apenas resultados falsos concordantes. Com isso, os autores concluem que a falta de dados fidedignos para análise dos métodos de rastreamento é notável, devendo haver mais pesquisas com padrão-ouro em todos os casos e não só nos discrepantes, para se obter medidas ideais da performance da CO.

A adequada avaliação dos novos métodos de *screening* torna-se ainda mais importante quando se analisa o impacto do aumento da sensibilidade dos programas de rastreamento nos custos do sistema de saúde. MYERS et al. (2000) mostram que um aumento da sensibilidade pode elevar a expectativa de vida com grande impacto nos custos e, quando a sensibilidade é constante, uma diminuição da especificidade gera maior gasto. Os autores concluem que tecnologias que aumentam a sensibilidade do rastreamento nem sempre garantem uma melhoria dos programas de rastreamento, mesmo quando este se mantém nos mesmos valores da CO, pois o diagnóstico e o tratamento das lesões de baixo grau, que têm alta prevalência, geram aumento de custo. Portanto, um programa de rastreamento eficaz requer um balanço adequado entre a sensibilidade e a especificidade para a detecção de lesões com maior chance de evolução para câncer.

O presente estudo visa a entender alguns aspectos básicos da epidemiologia e dos métodos diagnósticos novos e antigos que possam beneficiar países em desenvolvimento. O seu principal objetivo é obter dados adequados com base em

uma pesquisa prospectiva referente à performance característica de cada método diagnóstico (CO, IVA, CH II), tendo como padrão-ouro a colposcopia realizada em todas as mulheres na primeira visita e sua utilização na detecção das lesões precursoras do câncer cervical. A aplicação em conjunto destes métodos em mulheres sem patologias prévias e com a realização de colposcopia na totalidade delas poderão dar, com mais segurança, informações sobre o desempenho dos diferentes métodos isolados e a contribuição das diferentes associações.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

O objetivo deste estudo foi avaliar a contribuição da IVA e da CH II como métodos adjuntos da CO na detecção das lesões precursoras e/ou do câncer cervical, tendo como padrão-ouro a colposcopia e/ou o histopatológico.

2.2. Objetivos específicos

1. Avaliar a prevalência e o tipo de alterações encontradas na IVA, CO e CH II.
2. Comparar os resultados da IVA, CO e CH II com o resultado da colposcopia.
3. Avaliar o desempenho da IVA, CO e CH II isoladamente na detecção das lesões cervicais histológicas.
4. Avaliar a contribuição que a IVA e a CH II propiciaram à utilização da CO na detecção das lesões cervicais histológicas.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Desenho de estudo

Estudo descritivo de corte transversal e validação de teste diagnóstico.

3.2. Tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral foi realizado considerando-se que, em uma população com resultado de CO negativa, existam aproximadamente 10% de mulheres com alterações à inspeção visual com ácido acético, e, que entre estas, o valor preditivo positivo da IVA seja de 25%. Estimando-se a propabilidade de erro tipo I (alfa) em 5% e de erro tipo II (beta) em 10%, o tamanho amostral foi de 800 mulheres.

3.3. Variáveis

- Citologia oncológica convencional (CO): classificada em negativo, quando a CO apresentou resultado dentro dos limites da normalidade ou

inflamatória; e positivo quando o resultado foi compatível com ASCUS, AGUS, lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL), lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL).

- Captura de híbridos II (CH II): classificada em negativo quando o resultado foi <1 unidade relativa de luz/ controle positivo (URL/CP) e positivo quando ≥ 1 URL/CP.
- Inspeção visual com ácido acético a 5% do colo (IVA): classificada em negativo quando o resultado foi normal e atípico, e positivo quando o resultado foi sugestivo de neoplasia intra-epitelial e câncer invasor.
- Resultado histopatológico: classificado em negativo quando detectado um colo normal, com cervicite ou metaplasia, e positivo, quando detectadas alterações morfológicas compatíveis com HPV/NIC 1, NIC 2 ou NIC 3, câncer microinvasor e invasor.

3.4. Variáveis descritivas

- Idade: em anos completos no momento da consulta, classificada em anos.
- Estado marital: declarado pela mulher na época da entrevista, classificado em vivendo ou não com companheiro.
- Anos de estudo: tempo de estudo, classificado em número de anos.
- Cor: cor da pele declarada pela mulher na época da entrevista, classificada em branca, preta, parda ou outra.
- Início da atividade sexual: idade, em anos completos, do início da atividade sexual, referida pela mulher.

- Gravidez: presença de gravidez ou não na época do exame, declarada pela mulher. Classificada em sim ou não.
- Paridade: número total de partos, normais ou operatórios, referidos pela mulher.
- Parceiros sexuais: número de parceiros sexuais referidos pela mulher até a data da entrevista.
- Parceiros sexuais nos últimos 12 meses: número de parceiros sexuais referidos pela mulher nos últimos 12 meses.
- Método anticoncepcional: tipo de método anticoncepcional usado pela mulher na época da entrevista. Classificado em: nenhum, hormonal, condom, dispositivo intra-uterino (DIU), laqueadura ou outro.
- Antecedente de DST: antecedente de DST, declarado pela mulher. Classificada em sim, não ou ignorado.
- Número de CO prévia: número de exames citológicos prévios referidos pela mulher.
- Tabagismo: hábito de fumar que a mulher declarou. Classificado em sim e não.

3.5. Padrão-ouro

Considerando-se a colposcopia e/ou o resultado histopatológico. Os casos com colposcopia normal ou colposcopia anormal com resultado histológico negativo foram considerados sem doença. Mulheres com colposcopia insatisfatória, com todos os exames de rastreamento negativos também foram consideradas sem

doença. Quando a colposcopia era anormal e o resultado da histologia era positivo, confirmando HPV, NIC 1, NIC 2, NIC 3 ou câncer microinvasor ou invasor foi considerado com doença. Mulheres com colposcopia insatisfatória e CO anormal foram submetidas à conização para confirmação diagnóstica. O cálculo do desempenho dos exames de rastreamento foi realizado para HPV/NIC 1 ou mais e em seguida para NIC 2 ou mais.

3.6. Seleção dos sujeitos

Foram convidadas através de cartazes afixados nos murais do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) e Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), funcionárias e seus familiares dos respectivos hospitais. Também foram convidadas alunas de diversas faculdades da Unicamp (Anexo 1). A expansão da coleta, já autorizada na rede básica pelo parecer 061/01, foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em 18/02/2002 e 21/01/2003 para as funcionárias e seus familiares do Hospital das Clínicas e CAISM, assim como para as alunas da Unicamp. Após preencherem os critérios de inclusão (Anexo 2) e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 3), participaram do estudo 809 voluntárias durante os meses de fevereiro 2002 a julho de 2003.

3.7. Critérios de inclusão

- Mulheres entre 18 e 60 anos de idade.
- Colo do útero intacto.

3.8. Critérios de exclusão

- História de CO anormal atual.
- Pacientes em tratamento para condiloma, NIC ou câncer do trato genital inferior.
- Relação sexual ou uso de medicação vaginal nos últimos três dias.
- Deficiência imunológica, corticoterapia, HIV, neoplasias, radioterapia, quimioterapia, diabetes, transplante ou outra doença crônica.

3.9. Técnicas, testes e exames

3.9.1. Citologia oncológica convencional

A CO foi colhida após avaliação e tratamento de possíveis processos infecciosos. O esfregaço foi constituído de duas amostras, representativas do raspado ectocervical e escovado endocervical. Foram utilizadas espátulas de Ayre e escovinhas para essas coletas. O material foi estendido em lâminas de vidro identificadas, e fixado, evitando seu ressecamento. A coloração das lâminas foi realizada pelo método de Papanicolaou e foram avaliadas pelo Laboratório de Citologia do CAISM, com base no Sistema de Bethesda (KURMAN e

SOLOMON, 1994). Todas as lâminas desta pesquisa foram avaliadas inicialmente por uma única citologista, que encaminhou para o patologista 10% daquelas classificadas como normal e todas aquelas inicialmente alteradas. Foi considerado o resultado do parecer emitido pelo citopatologista conforme a rotina do laboratório e classificado em:

- NEGATIVO:
 - Alterações inflamatórias: alterações celulares inflamatórias não-induzidas pelo HPV.
- POSITIVO:
 - ASCUS: atipias de células escamosas de origem indeterminada.
 - LSIL (NIC 1/HPV): classificada com lesão intra-epitelial de baixo grau: alterações displásicas de células maduras de células superficiais e intermediárias.
 - HSIL (NIC 2/NIC 3): classificadas como lesão intra-epitelial de alto grau: alterações de células parabasais, imaturas e alterações de células imaturas caracterizadas por núcleos alterados, cromatina grosseira e irregular, membrana nuclear espessa e irregular, presença de nucléolo, perda da coesão celular e citoplasma escasso. Inclui os casos antigamente classificados como displasia acentuada e carcinoma *in situ*.
 - AGUS: Atipias glandulares pré-invasoras: considerando as atipias de células glandulares de origem indeterminada.
 - AIS: adenocarcinoma *in situ*.

- Carcinoma invasor (escamoso ou glandular): células atípicas com anisocitose e pleomorfismo acentuados, resultando em células bizarras com anisocariose intensa, cromatina densa e nucléolos irregulares com associação de intenso processo inflamatório, necrose celular e/ou hemorragia.

3.9.2. Captura de híbridos II

A detecção do DNA-HPV foi obtida através do exame de CH II (Digene Diagnostic Inc.[®]). O material para análise consistia de raspado endocervical, coletado com escova fornecida pelo laboratório. Após a coleta, a escova contendo o material biológico era acondicionada em tubo com meio líquido especialmente desenvolvido para conservação das células com seu respectivo DNA. O processamento deste material era realizado no Laboratório de Procedimentos Especializados do CAISM, conforme protocolos técnicos do fabricante.

A carga viral foi mensurada em URL/CP, por quimioluminômetro, com intensidade de luz proporcional à carga de DNA-HPV. Com o propósito de classificar os exames em positivos ou negativos, estabelecia-se, a cada processamento, um valor de corte para a intensidade de luz. Quando esta intensidade superava o valor de corte, considerava-se o exame como positivo; do contrário, era classificado como negativo. A proporção de URL/CP para considerar o exame como positivo era de 1, o que corresponde a 1pg/ml de DNA-HPV, ou 0,1 cópia de vírus/ célula.

Nas mulheres com exame positivo, dada a concentração de valores de carga viral desviada para a direita, optou-se por usar uma escala logarítmica de distribuição e agrupá-las graficamente em 1 a <10, 10 a <100, 100 a <1000 e ≥ 1000 URL/CP. As sondas incluídas neste estudo eram dirigidas apenas aos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 60, considerados de alto risco oncogênico (LÖRINCZ et al., 2002).

3.9.3. Inspeção visual com ácido acético

Após a coleta da CO e da CH II foi aplicado ácido acético a 5% no colo. Depois de um minuto, o colo foi iluminado com uma lâmpada elétrica (de 100 watts) e examinado a olho nu à procura de áreas aceto brancas. O aspecto visual foi classificado em positivos e negativos, segundo o Atlas de Inspeção Visual da Cérvix (BLUMENTHAL, 1997), Figura 1:

- **NEGATIVO:**
 - Normal - nulípara, multípara, presença de muco cervical, dispositivo intra-uterino (DIU) e metaplasia escamosa.
 - Atípico - ectrópio, cervicite, múltiplos cistos de Naboth, pólio, leucorréia.
- **POSITIVO:**
 - Neoplasia intra-epitelial – condilomas, NIC 1, NIC 2, NIC 3.
 - Sugestivo de câncer cervical - crescimento tipo couve-flor, sangramento ao toque, colo edemaciado, irregular.

A t l a s o f

VISUAL INSPECTION OF THE CERVIX WITH ACETIC ACID (VIA)

NEGATIVE



Nulliparous



Cervical mucus



Parous



IUD strings



Squamous metaplasia



Ectropion/Ectopy



Inflammation



Multiple
Nabothian cysts



Polyp



Discharge

POSITIVE



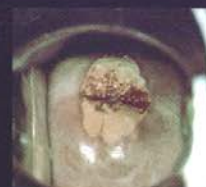
Warts
(Bright white,
lumpy, irregular)



Small, flat, dull
acetowhite lesion
CIN I



Large, thick, dull
acetowhite lesion
CIN II



Large, thick, dull
acetowhite lesion,
regular margins
CIN III



Diffuse, dense, raised
dull acetowhite lesion,
irregular margins
CIN III

CANCER



Extensive
fungating growth



Hemorrhagic tumor
mass in vagina

POST CRYOTHERAPY



Immediately after



1 hour after

JHPIEGO

Figura 1. Atlas de Blumenthal.

3.9.4. Colposcopia

O exame colposcópico foi realizado com aparelho da marca DF-Vasconcelos, modelo CP-M7, com aumento de 6 a 40 vezes e seguiu os seguintes tempos: 1) limpeza das estruturas com soro fisiológico, com observação do colo uterino e vagina; 2) estudo da vascularização com filtro verde; 3) embrocação do colo e da vagina com solução de ácido acético a 5%, seguida de avaliação das imagens e 4) teste de SCHILLER, pela aplicação de solução iodo-ioduretada.

As imagens colposcópicas encontradas foram classificadas de acordo com a Nomenclatura Internacional dos Achados Colposcópicos (STAFL e WILBANKS, 1991; WALKER et al., 2003), descrita abaixo:

- Achados colposcópicos normais: epitélio escamoso normal (liso, róseo e sem traços característicos, originalmente estabelecidos sobre a cérvix e a vagina), epitélio colunar e zona de transformação (área estabelecida entre o epitélio escamoso original e o epitélio colunar) sem áreas suspeitas.
- Achados colposcópicos anormais: alterações dentro da zona de transformação, descritas como epitélio acetobranco tênue e grosseiro, pontilhado tênue e grosseiro, mosaico tênue e grosseiro, leucoplasia, área de epitélio iodo negativa ou vasos atípicos. Estas alterações também são descritas da mesma forma fora da zona de transformação.
- Suspeita colposcópica de câncer invasor franco.
- Insatisfatórios: considerados os casos em que não se visualizou a junção escamo-colunar.

3.9.5. Avaliação histopatológica

A biópsia foi realizada sob visão colposcópica, utilizando-se pinças de saca-bocado, sendo retiradas amostras das regiões mais alteradas. O material obtido foi fixado em solução de formol a 10% e encaminhado para o Departamento de Anatomia Patológica de Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp, sendo então desidratado em álcool etílico, diafanizado em xilol e impregnado em parafina, à temperatura de 59° C. Após o banho, o material foi incluído em parafina. Os blocos foram cortados com micrótomo, corando-se as lâminas pelo método de hematoxilina-eosina. Os parâmetros histopatológicos utilizados foram os critérios essenciais para análise, visando ao diagnóstico quanto à presença ou ausência de alterações de caráter inflamatório ou neoplásico que consistem em:

- Análise e classificação individual das células presentes, com base na morfologia e nos parâmetros de uma célula normal epitelial escamosa.
- Capacidade de diferenciação celular.
- Atipia nuclear.
- Atividade mitótica.

Os resultados histopatológicos foram classificados segundo os critérios de SCULLY et al. (1994) e agrupados em positivo e negativo da seguinte maneira:

- NEGATIVO:
 - Cervicite aguda, cervicite crônica inespecífica e metaplasia agrupada na categoria ausência de lesão induzida por HPV.

- POSITIVO:
 - Alterações histopatológicas e citopáticas; HPV/ NIC 1; NIC 2; NIC 3; AIS; câncer invasor incluindo carcinoma epidermóide, adenoescamoso, adenocarcinoma.

3.10. Instrumentos para a coleta de dados

A coleta de dados foi realizada utilizando-se fichas pré-codificadas adaptadas do PROJETO INCODEV no qual este estudo está inserido. Para tal, o *check list* e a ficha de dados sociodemográficos foram traduzidos para o português e a ficha de exame físico foi mantida em inglês para facilitar a digitação em banco de dados único do projeto. O item IVA está em português, pois a classificação da IVA foi utilizada somente para esta pesquisa.

3.11. Coleta de dados

Neste estudo as mulheres foram atendidas, entrevistadas e examinadas no CAISM durante os meses de fevereiro 2002 a julho de 2003. Todos os procedimentos diagnósticos, incluindo as coletas de CO, CH II, IVA, colposcopias e biópsias colpodirigidas foram realizadas pela pesquisadora e equipe. Anotou-se em um livro de controle o nome da paciente, a data da consulta, os exames realizados e um número correspondente à pesquisa, que também foi colocado nos seus exames e no questionário pré-estruturado desenhado para o estudo.

Na primeira consulta, após assinarem o termo de consentimento (Anexo 3), as mulheres que preencheram os critérios de inclusão (Anexo 2), tiveram seus dados anotados em um questionário pré-estruturado (Anexo 4) e no prontuário do hospital. As 809 mulheres incluídas foram submetidas na primeira consulta: 1) a exame clínico com inspeção dos genitais externos e região perianal para avaliação de lesões. 2) coleta de material para CO, com espátula de Ayres e escova endocervical; 3) coleta de material para CH II com escova apropriada, fornecida pela Digene; 4) IVA após aplicação de ácido acético a 5%; 5) colposcopia. Foram realizadas biópsias dirigidas das áreas anormais. Todas as mulheres tinham um retorno marcado em 60 dias para resultado dos exames – CO, CH II e biópsia, quando realizada. Na presença de CO sugestiva de HSIL ou mais, quando a colposcopia tinha sido insuficiente ou considerada normal, eram realizadas nova colposcopia e investigação histológica. Mulheres com colposcopia insatisfatória, porém com exames de rastreamento negativo, foram consideradas sem doença. Quando a colposcopia foi normal e suficiente, mesmo na presença de um exame alterado, considerou-se que não havia doença na junção escamo-colunar (HOPMAN et al., 1998; MITCHELL et al., 1998).

3.12. Processamento e análise de dados

As fichas pré-codificadas preenchidas foram ordenadas numericamente para arquivamento. Todas foram revisadas manualmente para se detectar possíveis erros de preenchimento e de seleção, os quais foram devidamente corrigidos.

Durante a coleta, os dados anotados nas fichas foram digitados em um programa Excel para microcomputador. Após a digitação foram realizadas tabelas descritivas para verificação da consistência dos dados para cada variável do estudo. Algumas variáveis sofreram recodificações para facilitar a análise estatística.

Inicialmente foram elaboradas tabelas descritivas, avaliando a distribuição das mulheres segundo as características sociodemográficas e reprodutiva. Para avaliar a associação entre o resultado de cada exame de rastreamento e o resultado da colposcopia foi calculada a razão de prevalência (RP) com intervalo de confiança a 95% (IC 95%). Para avaliar o desempenho da IVA, CO e CH II na detecção de lesão histológica foram calculadas a sensibilidade e a especificidade com IC 95%, assim como o valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) de cada método, considerando o padrão-ouro conforme descrito anteriormente. Em uma primeira análise avaliou-se o desempenho dos testes para a detecção de qualquer lesão histológica HPV-induzida e em uma segunda análise este cálculo foi realizado para NIC 2 ou mais.

3.13. Aspectos Éticos

Os programas de controle de câncer do colo uterino têm basicamente duas formas de atuação diagnóstica: oferecer periodicamente a propedêutica convencional às mulheres (rastreamento) e oferecer a propedêutica complementar para o diagnóstico e tratamento das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas cervicais. Este protocolo teve como finalidade principal pesquisar uma forma alternativa

de melhorar o rastreamento citológico através da utilização de CH II e IVA, realizando a colposcopia em todas as mulheres. Pode ser considerado ético, visto que se propôs a avaliar o desempenho destes exames utilizados no rastreamento das lesões cervicais, em comparação ou associados à CO. As voluntárias compareceram espontaneamente para a pesquisa já cientes de que seria realizado o teste para detecção do HPV. As pesquisadoras estavam preparadas para responder às questões relativas à detecção do vírus, bem como das lesões morfológicas. A todas as mulheres com algum exame alterado foi oferecido e estimulado o comparecimento a retornos semestrais para controle da evolução ou regressão da infecção. Esta investigação exigiu a colaboração da voluntária, que foi submetida a um exame ginecológico mais demorado no CAISM. No entanto, esta cooperação que possibilitou a coleta dos dados à pesquisa não colocou a mulher sob risco e também não lhe criou inconveniente. A pesquisa manteve o anonimato da mulher, e a aceitação da paciente em participar incluiu também o direito de ser tratada e seguida por outro ginecologista após o diagnóstico. A participação da paciente foi realizada exclusivamente após a assinatura do termo de consentimento informado (Anexo 3) feita na primeira consulta. Foram cumpridas as recomendações do *Guiding Medical Doctors in Biomedical Research Involving Human Subjects*, da DECLARAÇÃO DE HELSINKE III (2000) assim como a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp e pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Processo número: 25000079145/2001-53, parecer 061/01 em outubro de 2001.

4. Resultados

As características sociodemográficas da população estudada são descritas na Tabela 1. Entre as 809 mulheres incluídas foram observados a faixa etária predominante acima dos 35 anos e o alto índice de escolaridade, com 71,6% das mulheres com mais de oito anos de estudo.

TABELA 1
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES DE ACORDO COM
AS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Variável	n	%
Idade		
< 35 anos	336	(41,5)
≥ 35 anos	473	(78,5)
Estado marital		
Sem companheiro	299	(37,0)
Com companheiro	510	(63,0)
Anos de estudo		
<8 anos	230	(28,4)
≥ 8 anos	579	(71,6)
Cor		
Branca	549	(67,9)
Não branca	260	(32,1)

Na Tabela 2 foram descritas as características reprodutivas das mulheres estudadas. Na amostra do presente estudo houve alta taxa de laqueadura tubária como método anticoncepcional chegando a prevalência de 22%.

TABELA 2
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES DE ACORDO
COM AS CARACTERÍSTICAS REPRODUTIVAS

Variável	n	%
IAS		
>18 anos	323	(39,9)
≤ 18 anos	486	(60,1)
Gravidez		
Não	785	(97,1)
Sim	6	(0,7)
Ignorado	18	(2,2)
Paridade		
> 2 partos	394	(48,7)
≤ 2 partos	415	(51,3)
Parceiros		
< 5	680	(84,1)
≥ 5	129	(15,9)
Parceiros (12 meses)		
> 1	52	(6,4)
≤ 1	752	(93,6)
MAC		
Nenhum	158	(19,5)
Hormonal	207	(25,6)
Condom	91	(11,2)
Laqueadura	176	(21,8)
DIU	58	(7,2)
Outro	119	(14,7)

Quanto aos antecedentes, deve-se ressaltar que quase a totalidade das mulheres já havia colhido CO anteriormente (96,3%) e que 9% delas apresentavam antecedente de DST (Tabela 3).

TABELA 3
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES DE ACORDO COM OS ANTECEDENTES

Variável	n	%
Antecedente de DST		
Sim	73	(9,0)
Não	684	(84,5)
ignorado	52	(6,4)
CO anterior		
Sim	779	(96,3)
Não	30	(3,7)
Tabagismo		
Sim	143	(17,7)
Não	666	(82,3)

Das 809 mulheres incluídas neste estudo, 99 (12%) apresentavam IVA anormal (Figura 2). Entre estas, 27% eram sugestivas de condiloma, 57% sugeriam NIC 1, 11% NIC 2, 2% NIC 3 e uma paciente sugeria carcinoma invasor (Tabela 4).

TABELA 4
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO O RESULTADO DA IVA

IVA	n	%
Negativa	710	(87,8)
Positiva	99	(12,2)
<i>Condiloma</i>	28	(28)
<i>NIC1</i>	57	(57)
<i>NIC2</i>	11	(11)
<i>NIC3</i>	2	(2)
<i>Invasor</i>	1	(1)
TOTAL	809	(100,0)

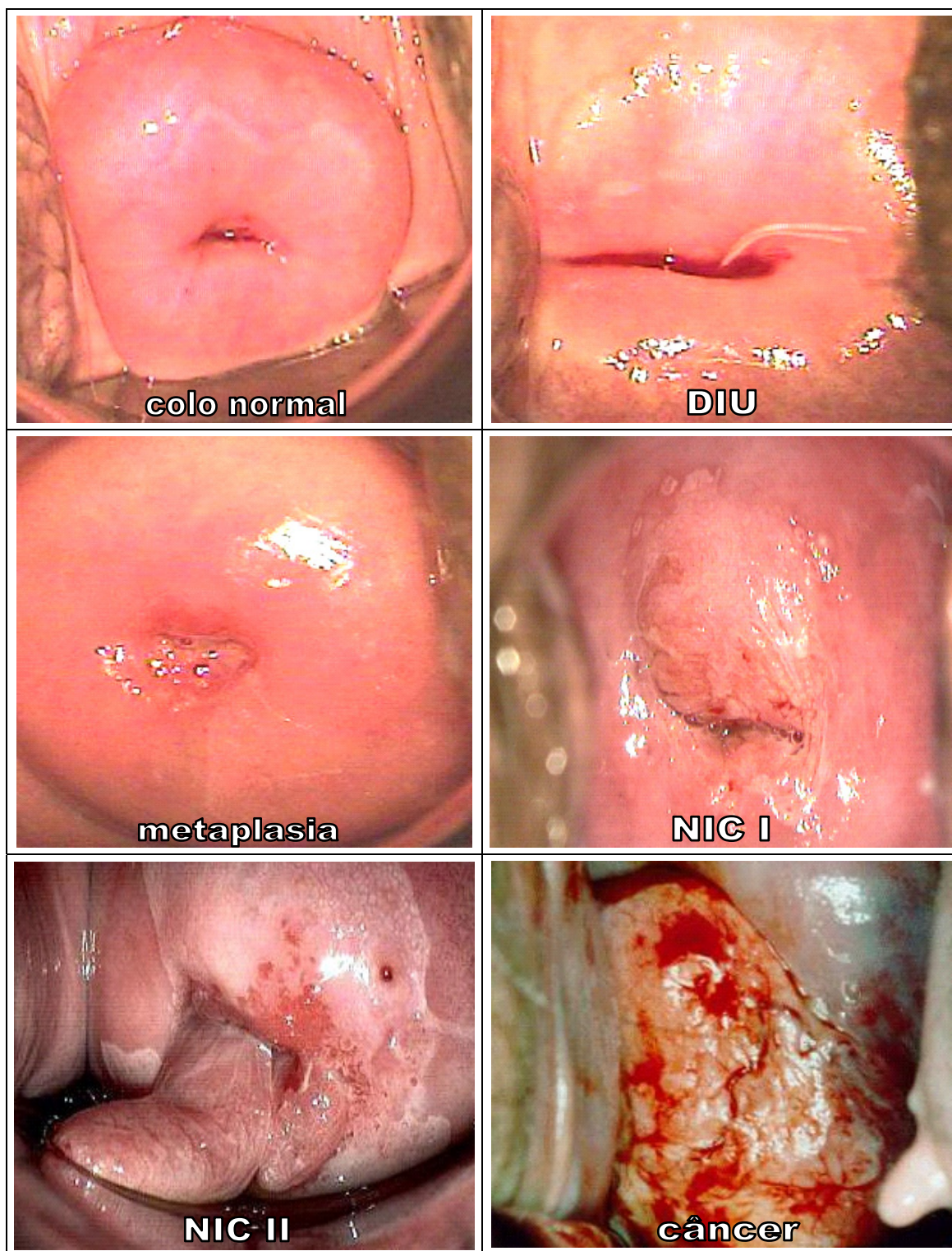


Figura 2. *Imagens de Inspeção Visual com Ácido Acético.*

Quanto ao resultado da CO, foi observado que quase 7% das mulheres apresentaram algum grau de alteração. Entre as mulheres com CO alterada, 38 apresentavam ASCUS, 11 apresentavam LSIL e cinco mulheres apresentaram HSIL ou aspectos compatíveis com carcinoma invasor. Apenas duas mulheres apresentaram amostras inadequadas para avaliação (Tabela 5).

TABELA 5
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO O RESULTADO DA CO

CO	n	%
Normal	753	(93,1)
Anormal	54	(6,7)
ASCUS	38	(5,0)
LSIL	11	(1,5)
HSIL ou mais	5	(0,7)
Inadequado	2	(0,2)
TOTAL	809	(100,0)

Em relação ao resultado da CH II, 151 (19,2%) mulheres apresentavam resultado positivo. Os resultados positivos foram subdivididos em relação à carga viral: 52% destas mulheres apresentavam carga viral inferior ou igual a 10 URL/CP, enquanto 26% encontravam-se entre 10 e 100 URL/CP. Apenas 22% das mulheres com CH II positiva apresentavam carga viral superior a 100 URL/CP (Tabela 6).

TABELA 6
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO O RESULTADO DA CH

CH II	n*	%
Negativa	635	(80,8)
Positiva	151	(19,2)
1-10 URL/CP	77	(52)
>10-100 URL/CP	39	(26)
>100-1000 URL/CP	28	(18)
>1000 URL/CP	7	(4)
TOTAL	786	(100,0)

*Das 809 mulheres incluídas no estudo 23 não fizeram CH II.

Pela colposcopia, observou-se que 122 (14,7%) mulheres apresentavam alguma imagem anormal, sendo que a maior parte era constituída de alterações tênues: epitélio branco, mosaico ou pontilhado. Apenas 32 (29%) mulheres apresentavam lesões consideradas mais graves: epitélio branco grosseiro (13), pontilhado grosseiro (9), mosaico grosseiro (6), leucoplasia (1) e vasos atípicos (3) (Tabela 7).

TABELA 7
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO O RESULTADO DA COLPOSCOPIA

COLPOSCOPIA	n	%
Negativa	687	(85)
Positiva	122	(15)
<i>Epitélio aceto branco tênue</i>	47	(39)
<i>Epitélio aceto branco grosseiro</i>	13	(11)
<i>Pontilhado tênue</i>	15	(12)
<i>Pontilhado grosseiro</i>	9	(7)
<i>Mosaico tênue</i>	25	(21)
<i>Mosaico grosseiro</i>	6	(5)
<i>Leucoplasia</i>	4	(3)
<i>Vasos atípicos</i>	3	(2)
TOTAL	809	(100)

Nas Tabelas 8, 9 e 10 foram comparados os resultados da colposcopia com os diferentes exames de rastreamento - IVA, CO e CH II – para estimar a relação entre a positividade do exame e a alteração colposcópica. Observou-se que, entre as mulheres com IVA anormal, a colposcopia foi positiva em 83% dos casos, com RP de 29,2% (IC95% 17,7 a 48,3). Já entre as mulheres com CH II positiva, apenas 27,1% dos casos apresentaram colposcopia alterada com RP de 2,1 (IC95% 1,5 a 2,8). A colposcopia foi alterada em 38,8% dos casos de CO positiva e em 13,3% dos casos de CO negativa. A RP desta associação foi de 3,6 (2,1 a 6,0).

TABELA 8
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO OS
RESULTADOS DA IVA E DA COLPOSCOPIA

Colposcopia	IVA positiva		IVA negativa		RP (IC95%)
	n	(%)	n	(%)	
Positiva	83	(83,9)	39	(5,5)	29,2 (17,7 a 48,3)
Negativa	16	(16,1)	671	(94,5)	Ref
TOTAL	99	(100,0)	710	(100,0)	

TABELA 9
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDOS OS
RESULTADO DA CH II E DA COLPOSCOPIA*

Colposcopia	CH II positiva		CH II negativa		RP (IC95%)
	n	(%)	n	(%)	
Positiva	41	(27,1)	79	(12,4)	2,1 (1,5 a 2,8)
Negativa	110	(72,9)	556	(87,6)	Ref
TOTAL	151	(100,0)	635	(100,0)	

*Das 809 mulheres incluídas no estudo 23 não fizeram CH II.

TABELA 10
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO OS
RESULTADOS DA CO E DA COLPOSCOPIA

Colposcopia	CO positiva		CO negativa		RP (IC95%)
	n	(%)	n	(%)	
Positiva	21	(38,8)	101	(13,3)	3,6 (2,1 a 6,0)
Negativa	33	(61,2)	654	(86,7)	Ref
TOTAL	54	(100,0)	755	(100,0)	

Das 765 mulheres sem doença, 687 não apresentaram áreas suspeitas à colposcopia, não sendo, portanto, realizada biópsia. Dentre as mulheres com colposcopia anormal, cinco não foram submetidas à biópsia na primeira consulta por motivos técnicos. Das 117 mulheres submetidas à biópsia, 78 não apresentaram alterações pré-neoplásica. Em 39 casos (4,8%) havia lesões associadas com HPV, sendo que a mais freqüente foi NIC 1, presente em 27 casos (69%). Foram detectados oito casos de NIC 2 (18%), três de NIC 3 (8%), e um caso de câncer invasor (3%) (Tabela 11).

TABELA 11
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO O DIAGNÓSTICO FINAL

Diagnóstico	n	%
Sem doença	765*	(95,2)
Com doença	39	(4,8)
NIC 1	27	(69)
NIC 2	8	(18)
NIC 3	3	(8)
Invasor	1	(3)
TOTAL	804**	(100)

* 687 mulheres com colposcopia normal sem biópsia + 78 mulheres com colposcopia anormal e biópsia normal/cervicite

**5 mulheres com alteração colposcópica não foram submetidas à biópsia.

Na Tabela 12 foi comparado o resultado da IVA com o do diagnóstico final. Das 710 mulheres com IVA negativa, 699 (98%) não apresentavam doença e apenas 11 apresentaram alguma alteração histológica. Por outro lado, das 84 mulheres com IVA sugestiva de condiloma ou NIC1, 25 apresentaram resultados de doença histológica, sendo o mais freqüente NIC 1 em 20 (24%), seguidos de NIC 2 ou 3 diagnosticados em cinco (6%). Entre as 15 mulheres com IVA sugestiva de lesão de alto grau, apenas quatro (27%) apresentaram lesão histológica. O caso de IVA sugestiva de câncer apresentou resultado de NIC 3. O único caso de câncer invasor apresentou um colo normal à IVA.

TABELA 12
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO O
RESULTADO DA IVA E O DIAGNÓSTICO FINAL

Diagnóstico final	IVA							
	Negativa		Condiloma/ NIC1		NIC 2/3		Câncer	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sem doença	699	(98)	60	(70)	11	(72)	0	(0)
NIC 1	6	(1)	20	(24)	2	(14)	0	(0)
NIC 2/3	4	(1)	5	(6)	2	(14)	1	(100)
Câncer invasor	1	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
TOTAL	710	(100)	84	(100)	14	(100)	1	(100)

Na Tabela 13 comparamos o resultado da CH II com o diagnóstico final. Nos casos de CH II negativa, 99% das mulheres não apresentavam doença; por outro lado, 19% das mulheres com CH II positivo apresentavam doença histológica. A única mulher com câncer invasor apresentava CH II negativa.

TABELA 13
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO O
RESULTADO DA CH II E O DIAGNÓSTICO FINAL

Diagnóstico final	CH II							
	Negativo		1-10URL/CP		10-100URL/CP		≥100URL/CP	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sem doença	622	(97,9)	72	(93,5)	32	(82,0)	28	(80,0)
NIC 1	10	(1,6)	3	(3,8)	4	(10,2)	4	(11,4)
NIC 2/3	2	(<0,1)	2	(2,6)	3	(7,7)	3	(8,6)
Câncer	1	(<0,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
TOTAL	635	(100,0)	77	(100,0)	39	(100,0)	35	(100,0)

Quando se compara o resultado da CO com o diagnóstico final, pode-se ver que quando a CO foi negativa, aproximadamente 2% dos casos apresentavam doença. Para os casos de CO positiva 18,5% deles apresentavam doença histológica (Tabela 14).

TABELA 14
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO O
RESULTADO DA CO E O DIAGNÓSTICO FINAL

Diagnóstico final	CO*							
	Normal		ASCUS		LSIL		HSIL/câncer	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sem doença	731	(97,1)	36	(94,8)	6	(54,5)	2	(40,0)
NIC 1	15	(2,0)	1	(2,6)	5	(45,5)	0	(0,0)
NIC 2/3	7	(0,1)	1	(2,6)	0	(0,0)	2	(40,0)
Câncer	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(20,0)
TOTAL	753	(100,0)	38	(100,0)	11	(100,0)	5	(100,0)

*Excluídas duas mulheres com resultado de CO inadequado

Para a avaliação do desempenho dos exames, foi considerado como diagnóstico final positivo o resultado histológico NIC 1 ou mais, em um primeiro momento, e NIC 2 ou mais em seguida. Assim, observou-se que a IVA apresentou sensibilidade maior do que a CH II que, por sua vez, foi maior que a da CO quando se considerou NIC 1 ou mais. A sensibilidade da CH II foi maior que a da CO e da IVA na detecção de NIC 2 ou mais. A especificidade da CO foi superior à dos dois outros métodos, tanto para NIC 1 como para lesões de alto grau. Os valores preditivos negativos foram semelhantes para os três métodos e altos tanto para NIC 1 como para NIC 2 ou mais, já os valores preditivos positivos foram semelhantes, embora baixos, não atingindo 10% para NIC 2 ou mais (Tabela 15).

TABELA 15
AVALIAR O DESEMPENHO DOS EXAMES NA DETECÇÃO
DAS LESÕES CERVICAIS HISTOLÓGICAS

Método Diagnóstico	Sensibilidade % (IC 95%)	Especificidade % (IC 95%)	VPP %	VPN %
IVA (NIC 1 ou mais)	72 (69 a 75)	91 (89 a 93)	(28)	(98)
IVA (NIC 2 ou mais)	54 (51 a 58)	88 (86 a 91)	(6)	(99)
CO (NIC 1 ou mais)	31 (27 a 34)	94 (93 a 96)	(22)	(96)
CO (NIC 2 ou mais)	36 (33 a 40)	94 (92 a 95)	(7)	(99)
CH II (NIC 1 ou mais)	64 (60 a 67)	83 (80 a 85)	(16)	(98)
CH II (NIC 2 ou mais)	73 (69 a 76)	81 (79 a 84)	(5)	(99)

Na Tabela 16 avaliaram-se os resultados dos três exames realizados em sequência, observando-se que, dentre as 11 mulheres com os três exames

positivos, sete apresentavam doença histológica. Por outro lado, das 546 mulheres com os três exames negativos, quatro apresentavam alteração histológica detectada apenas pela colposcopia. A proporção de doença foi maior em mulheres que apresentavam IVA positiva do que naquelas que apresentavam CO ou CH II alteradas. É importante ressaltar que a CO deixou de diagnosticar 27 dos 38 casos com doença. A IVA contribuiu para o diagnóstico em 19 destes casos e a CH II para 16 casos.

TABELA 16
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO RESULTADO DA CO, IVA, CH
E COLPOSCOPIA SEGUNDO A PRESENÇA DE DOENÇA HISTOLÓGICA

Diagnóstico final	CO +				CO -			
	IVA +		IVA -		IVA +		IVA -	
	CH +	CH -	CH +	CH -	CH +	CH -	CH +	CH -
Sem doença	4	7	18	15	10	50	96	546
Com doença	7	2	2	1	12	7	4	4
Total	11	9	20	16	22	57	100	553

Na Tabela 17, quando se compararam os resultados dos exames em sequência, foi observado que nos casos com CO negativa a IVA isoladamente contribuiu para o diagnóstico de 16% dos 45 casos, mostrando uma taxa alta de falsos positivos. A CH II isoladamente contribuiu para o diagnóstico de quatro casos com doença histológica. Já a associação IVA e CH II diagnosticou 63% dos 19 casos.

TABELA 17
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO A PRESENÇA DE
NIC 1 OU MAIS EM RELAÇÃO AO RESULTADO DOS EXAMES

CO	IVA	CHII	Colposcopia	NIC 1 ou mais (%)	Sem doença (%)	Total n
-	-	-	-	-	(100)	661
-	-	-	+	(17)	(83)	24
-	-	+	+	(36)	(64)	11
-	+	-	+	(16)	(84)	45
-	+	+	+	(63)	(37)	19
+	-	-	+	(50)	(50)	2
+	-	+	+	(100)	(0)	2
+	+	-	+	(25)	(75)	8
+	+	+	+	(78)	(22)	9
TOTAL				39	742	781

- Excluídas as cinco mulheres com colposcopia alterada sem biópsia
- Excluídas as 23 mulheres com CH não realizadas

Quando se avaliou o resultado dos exames em série no diagnóstico da NIC 2 ou mais (Tabela 18), foi observado que em mulheres com CO negativa, a IVA, quando isoladamente positiva, não diagnosticou nenhum caso de doença. Quando a CH II foi isoladamente positiva diagnosticou 9% dos 11 casos com doença. Por sua vez, quando a CH II e CO foram positivas, 21% dos 19 casos tinham doença.

TABELA 18
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO A PRESENÇA DE
NIC 2 OU MAIS EM RELAÇÃO AO RESULTADO DOS EXAMES

CO	IVA	CH	Colposcopia	NIC 2 ou mais (%)	NIC 1 ou sem doença (%)	Total n
-	-	-	-	-	(100)	661
-	-	-	+	(8)	(92)	24
-	-	+	+	(9)	(91)	11
-	+	-	+	(0)	(100)	45
-	+	+	+	(21)	(79)	19
+	-	-	+	(50)	(50)	2
+	-	+	+	(50)	(50)	2
+	+	-	+	(0)	(100)	8
+	+	+	+	(22)	(78)	9
TOTAL				11	770	781

- Excluídas as cinco mulheres com colposcopia alterada sem biópsia
- Excluídas as 23 mulheres com CH não realizadas:

Ao avaliar-se a associação dos diferentes métodos de rastreamento considerando sempre pelo menos um positivo, observou-se que a associação da IVA à CO aumentou significativamente a detecção de doença histológica sem perda significativa da especificidade. A sensibilidade da associação dos três métodos para o diagnóstico de NIC 1 ou mais foi significativamente melhor do que a da CO, isoladamente ou associada à IVA; porém a especificidade foi significativamente menor do que as anteriores. Para a detecção de NIC 2 ou mais, a associação da CH II à CO foi o método que apresentou melhor sensibilidade sem perda da especificidade (Tabela 19).

TABELA 19
AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DOS EXAMES NA
DETECÇÃO DAS LESÕES CERVICAIS HISTOLÓGICAS

Método Diagnóstico	Sensibilidade % (IC 95%)	Especificidade % (IC 95%)	VPP %	VPN %
CO e/ou IVA (NIC 1 ou mais)	80 (77 a 82)	87 (84 a 89)	(23)	(99)
CO e/ou IVA (NIC 2 ou mais)	73 (70 a 76)	84 (82 a 87)	(6)	(99)
CO e/ou CH II (NIC 1 ou mais)	72 (69 a 75)	80 (77 a 83)	(16)	(98)
CO e/ou CH II (NIC 2 ou mais)	82 (79 a 85)	78 (76 a 81)	(5)	(100)
CO e/ou IVA e/ou CH II (NIC 1 ou mais)	90 (88 a 92)	74 (70 a 77)	(15)	(99)
CO e/ou IVA e/ou CH II (NIC 2 ou mais)	82 (79 a 85)	71 (68 a 74)	(4)	(100)

5. *Discussão*

O presente estudo foi desenvolvido com o propósito de estimar as contribuições da IVA e da CH II para um programa de rastreamento de lesões precursoras do carcinoma do colo uterino, inicialmente baseado em CO. Para tanto, adotamos o procedimento de analisar os exames separadamente ou em diferentes associações. É ainda válido destacar que o principal diferencial metodológico adotado nesta pesquisa refere-se à utilização da colposcopia, com ou sem biópsia, como padrão-ouro em todas as mulheres examinadas, independentemente do resultado dos exames de rastreamento. Desta forma, julgamos ter obtido uma efetiva análise da performance dos exames, minimizando os vieses geralmente incidentes.

Cabe ressaltar a homogeneidade do perfil amostral como elemento que contribui significativamente para a otimização das condições de avaliação dos resultados. Em uma primeira caracterização, registramos aspectos como: faixa etária predominante de até 35 anos; padrão socioeconômico similar e escolaridade média em torno de nove anos.

No grupo estudado, encontramos lesões pré-invasoras em 39 (4,8%) das 809 mulheres incluídas, sendo que, entre estas, 11 (28%) apresentavam lesões de alto grau. Nesta amostra a IVA foi positiva em 12% das mulheres, percentual semelhante aos encontrados nos estudos de SANKARANARAYANAN et al. (1998) e SANKARANARAYANAN et al. (2004), que relatam entre 9% a 10% de alterações em mulheres indianas. Por outro lado, importante estudo realizado no Zimbábue (África), avaliou 10.934 mulheres através da IVA, obtendo taxas de positividade muito maior, em cerca de 20% dos casos (JHPIEGO, 1999).

Neste estudo, as imagens descritas na IVA corresponderam, em grande parte, a alterações do colo uterino também no exame colposcópico. Nos casos de IVA sugestivos de condiloma e NIC 1, por exemplo, 82% apresentaram alguma alteração colposcópica. Este fato se repetiu, em diferentes proporções, nas mulheres com a IVA positiva, chegando a taxas de 92% de alterações colposcópicas naquelas com IVA sugestiva de NIC 2 ou 3. No caso de câncer invasor a IVA não o detectou, pois o câncer era inicial, a mulher tinha mais de 40 anos e com lesão endocervical. Neste caso a CH II foi negativa e a colposcopia apresentava vasos atípicos. Um fato importante na utilização dos métodos visuais tanto para a IVA quanto para a colposcopia é a sua limitação diagnóstica para a avaliação do colo de mulheres com junção escamo colunar (JEC) não visível, devendo ser considerado exame insuficiente. Os dados deste estudo apontam para uma concordância entre a IVA e a colposcopia na visualização de áreas suspeitas no colo uterino. A IVA é menos específica, porém, não depende de recursos técnicos e humanos que podem não estar disponíveis em todos os níveis do sistema de

saúde. Entretanto, é importante ressaltar que esta concordância entre a colposcopia e a IVA possa ser mais elevada pelo fato de todos os exames terem sido realizados por médicas capacitadas em colposcopia, garantindo potencialmente um diferencial qualitativo na realização do diagnóstico. Neste sentido, ao oferecer um treinamento de IVA a pessoas não treinadas em colposcopia podem ser utilizadas imagens do colo uterino em Atlas e correlação com magnificação do colo uterino. Neste trabalho a sensibilidade e especificidade da IVA para diagnóstico de qualquer lesão – NIC 1 ou mais - foram de 72% e 91% respectivamente. Já para as lesões de alto grau estes valores caíram para 54% e 88% respectivamente. Estudos mais recentes como os realizados na Índia mostram sensibilidade e especificidade aproximadas de IVA de 90% e 65%, respectivamente (WESLEY et al., 1997; SANKARANARAYANAN et al., 1998). SANKARANARAYANAN, 2002; WRIGHT et al. (2002); SANKARANARAYANAN et al.; 2003; 2004 em artigo de revisão analisaram os resultados das maiores pesquisas nesta área e encontraram valores para a sensibilidade variando de 65% a 96% e para a especificidade de 65% a 98%. Resultados semelhantes ao do estudo do GAFFIKIN et al., (2003), com sensibilidade entre 66% e 96% e especificidade entre 64% e 98%.

Neste estudo, o VPP da IVA na detecção de qualquer lesão histológica foi maior que os VPP da CO e da CH II. Em relação à concordância do diagnóstico da IVA com o histopatológico, encontramos baixa capacidade da IVA de predizer o grau da lesão. Nos casos de IVA sugestiva de condiloma ou NIC 1, apenas 28% das mulheres tinham doença. Na sugestão de lesões de alto grau pela IVA a concordância foi de 33% com o diagnóstico histológico. Por

outro lado, a IVA foi relativamente eficaz em excluir os colos sem lesão, pois apenas 11 (1,5%) mulheres com IVA negativa apresentavam alterações histológicas. Com sensibilidade maior que 70% para lesão histológica e especificidade de 91%, podemos concluir que a IVA apresentou neste estudo um bom desempenho, quando avaliada isoladamente na detecção de NIC 1 ou mais.

A CO é o exame preconizado para rastreamento de lesões cervicais precursoras, sendo utilizado há mais de 40 anos com impacto efetivo na redução da mortalidade por câncer de colo uterino. Todavia, seu desempenho, sobretudo no que diz respeito à alta taxa de falso negativo, pode permitir que muitas mulheres deixem de ser referidas para colposcopia quando da presença de lesões histológicas. Impõe também que a mulher volte para nova consulta a fim de receber o resultado do exame, uma vez que sua leitura depende de processamento especial e pessoal treinado. Neste ínterim, muitas mulheres não voltaram, sobretudo onde os sistemas de saúde ainda não têm métodos eficazes de busca ativa (BINGHAM et al., 2003; LAZCANO-PONCE et al., 2003). Essas limitações vêm estimulando a procura de métodos alternativos ou complementares, procurando melhorar globalmente o desempenho do rastreamento.

Nesta casuística a CO apresentou resultados alterados em 54 (6,7%) mulheres examinadas e sua sensibilidade para NIC 1 ou mais foi de 32% e para NIC 2 ou mais, de 36%. Esta sensibilidade como teste isolado foi menor que as da IVA e CH II, tanto para NIC 1 ou mais quanto para lesões mais graves. Adotando critério semelhante, os autores do *JHPIEGO Cervical Cancer Project* encontraram, em 10.934 mulheres, sensibilidade para a CO de 30% para NIC 1

ou mais e 44% para lesão de alto grau ou câncer (JHPIEGO, 1999). Este percentual está muito próximo daquele apontado pela presente casuística e parece que a baixa sensibilidade é inerente ao método, agravada pelo critério de positividade ora adotado. Em artigo de revisão, CRONJÉ (2004) discute a performance da CO como método de *screening*, mostrando que a alta sensibilidade promulgada deste método está em desacordo com grandes estudos populacionais que tiveram uma avaliação adequada dos casos negativos. Em sua casuística a sensibilidade foi de 53% para NIC 2 ou mais e 23% quando usou NIC 1 como ponto de corte. CRONJÉ et al., (2003) mostraram, também, que a sensibilidade da CO parece melhorar não só com o grau da lesão como também com a idade da paciente, atingindo desempenho máximo. Em outros importantes estudos da performance da CO, FAHEY et al. (1995) encontraram sensibilidade próxima a 50%.

Quanto à detecção do HPV, a CH II foi positiva em 19% dos casos estudados, apresentando sensibilidade e especificidade de 64% e 83% respectivamente para NIC 1 ou mais, e 73% e 81% quando usamos NIC 2 como referência positiva para o padrão-ouro. A CH II foi o método isolado mais sensível para a detecção de NIC 2 ou mais. Em estudo realizado na Costa Rica com 11.742 mulheres, a CH II diagnosticou 88% dos casos de lesões de alto grau (SCHIFFMAN et al., 2000). Outro estudo realizado no Canadá com 1.098 mulheres encontrou sensibilidade de 73% para qualquer lesão e 90% para NIC 2 ou mais, embora a especificidade nos dois grupos tenha sido de 62% e 51% respectivamente (RATNAN et al., 2000). Um dos grandes problemas da detecção viral é o

pequeno valor preditivo positivo. A infecção pelo HPV é transitória em 80% dos casos, sendo que apenas 20% das mulheres com teste de HPV positivo pela CH II apresentarão NIC.

Existe ainda alguma controvérsia em relação a algumas partes da população que poderiam ser beneficiadas com a detecção viral: a especificidade da CH II é significativamente melhor em mulheres com mais de 30 anos, tendo neste grupo maior utilidade clínica. Nesta faixa etária, a prevalência da infecção pelo HPV é menor que em mulheres muito jovens, sobretudo das infecções transitórias. Para este grupo de mulheres, o teste para HPV associado à mensuração da carga viral parece ter algum valor prático (SCHIFFMAN, 2002; ARBYN et al., 2004; GOLDIE et al., 2004a). O conhecimento ainda precário quanto a alguns aspectos da relação entre HPV e neoplasia do colo do útero, e também da evolução para NIC, acaba acarretando a disseminação de informações equivocadas e de meias-verdades. Embora uma grande proporção de mulheres que têm HPV detectável não possua lesão e jamais venha a desenvolvê-las, muitas delas serão informadas de que são portadoras de uma DST, que tem o potencial de causar câncer. Certas informações são transmitidas às pacientes como corretas e irrefutáveis, causando grande impacto psicológico e comportamental, embora o conhecimento não seja conclusivo. Os profissionais da saúde não estão adequadamente preparados para responder a todas as dúvidas das pacientes, seja em relação ao significado de um exame positivo para HPV ou quanto ao que leva a este resultado. A detecção do HPV na população geral apresenta especificidade baixa, assim como é baixo seu VPP para lesões de alto grau.

Quando comparamos o desempenho dos três testes nesta casuística, observamos que entre as mulheres com alterações histológicas a sensibilidade da IVA foi melhor que as da CH II e CO, embora a CH II apresentasse resultados melhores na detecção das lesões de alto grau. Por outro lado, nesta pesquisa, apenas a CO foi positiva no caso de câncer invasor. Quando se avaliou o desempenho dos exames em associação verificou-se que no grupo de 553 mulheres com IVA, CO e CH II negativas, a colposcopia detectou quatro casos com lesão histológica: dois NIC 1 e dois NIC 2 ou 3.

Neste estudo, a performance dos exames na detecção de doença foi diferente quando comparada com outros trabalhos realizados com amostras semelhantes (GONTIJO, 2003; MARTINEZ, 2003). Isto pode ser explicado, em parte, pelo próprio desenho deste estudo como braço desta linha de pesquisa, que inclui o padrão-ouro para todas as mulheres, fato substancial para uma exata análise dos resultados. GONTIJO (2003) realizou estudo semelhante, embora em uma população diferente, utilizando IVA, CO e CH II para rastreamento, e realizando colposcopia somente nos casos de algum exame alterado. Os resultados apresentaram valores maiores de sensibilidade para a CO (67%) e CH II (67%), embora a IVA tenha sido menos sensível (52%). Já a especificidade foi mais baixa para todos os exames, em especial para a CH II. Os VPP, considerando o diagnóstico de NIC 1 ou mais, foram substancialmente menores para a CO e IVA. Já para a CH II, a amostra deste estudo apresentou VPP mais elevado. O VPN foi maior neste grupo para todos os métodos.

Utilizando o método Bayesiano, MARTINEZ (2003), que aplica a estimativa *a priori*, obteve para a mesma população os seguintes valores de desempenho: a sensibilidade da IVA foi menor (60%) que nesta amostra e a CO e a CH II, por sua vez, apresentaram sensibilidade maior de 53% e 85%. A especificidade, por outro lado, foi mais elevada que neste estudo para todos os métodos, com valores para IVA, CO e CH II de 93%, 97%, 89% respectivamente. Os VPP dos exames foram maiores e os VPN significativamente menores que nesta pesquisa.

Entretanto, podemos sugerir que na ausência do padrão-ouro em todas as mulheres, o cálculo do desempenho dos diferentes testes é sempre questionável. SANKARANAYARANAN et al. (1998), em artigo que discute a avaliação dos métodos de rastreamento, constataram que: a medida da eficácia de um teste de rastreamento é feita com sensibilidade e especificidade, e os valores preditivos medem sua acurácia. A sensibilidade e especificidade dos métodos de rastreamento não podem ser calculadas quando o padrão-ouro não é aplicado em todas as mulheres negativas no rastreamento. Sensibilidade e especificidade podem ter vieses (*verification bias*), se não for verificado de fato o verdadeiro status da doença em todas as participantes do estudo.

As estratégias possíveis para o combate decisivo ao câncer de colo uterino, e a conseqüente reversão dos dados até aqui registrados em países em desenvolvimento, transitam em torno de duas propostas centrais: 1) erradicar o agente etiológico (HPV), e 2) detectar de maneira organizada as lesões precursoras do câncer. A primeira alternativa está atualmente em fase de experimentação, por meio de estudos clínicos com vacinas preliminarmente aplicadas em grupos

restritos de mulheres (GOLDIE et al., 2004b). Assim, não se pode dispor, ainda, deste instrumento em larga escala, levando à concentração imediata na segunda opção: a difusão e aprimoramento dos programas de rastreamento.

Considerando os dados expostos até aqui, observou-se que a associação da IVA à CO aumentou significativamente a detecção de doença histológica sem perda significativa da especificidade. A sensibilidade da associação dos três métodos para o diagnóstico de NIC 1 ou mais foi significativamente melhor do que a da CO, isoladamente ou associada a IVA, porém a especificidade é significativamente menor do que as anteriores. Para a detecção das lesões de alto grau, NIC 2 ou mais, a associação da CH II à CO foi o método que apresentou melhor significativamente a sensibilidade sem perda na especificidade. A associação dos três métodos foi a estratégia que mostrou melhor relação de sensibilidade e especificidade.

Embora muitos autores preconizem a aplicação da IVA como método de rastreamento substituto à CO em locais de infra-estrutura deficiente e condições econômicas restritivas, a aplicação da visualização direta do colo em muito contribuiu, mesmo quando a CO está disponível e é realizada em condições técnicas adequadas. Não obstante, no presente estudo a IVA superou a CO em desempenho, dando mostras de seu potencial. Outro aspecto a realçar é que a IVA pode ser ainda mais útil quando existe a possibilidade de referir a paciente para colposcopia antes de receber o resultado da CO. Se, em ambientes onde os recursos econômicos e o capital humano são poucos, a IVA se destaca por não exigir muito investimento de pessoal altamente qualificado, quando existem

colposcopistas bem treinados à disposição, sua aplicação pode propiciar definição diagnóstica muito mais rápida. Com os resultados deste estudo podemos concluir que este treinamento ofereceria um benefício substancial na detecção das lesões cervicais nos Programas de Controle de Câncer Cérvico-Uterino.

Por outro lado, concluímos, também, que nenhum método isoladamente é suficiente para detectar todas as alterações cervicais com um balanço adequado entre custo e benefício. É importante ressaltar que mesmo a associação dos três testes diagnosticou 90% dos casos alterados, ou seja, somente quatro mulheres (10%) foram detectadas pela colposcopia, o que não justifica, embora alguns autores preconizem, fazer colposcopia em todos os programas de rastreamento (DEXEUS, et al., 2002).

O câncer cérvico-uterino é hoje um indicador expressivo dos desequilíbrios socioeconômicos, bem como o reflexo de questões concernentes a desigualdades de gênero e de desenvolvimento regional. E, não apenas isto, é também um demonstrativo da ausência de estruturas físicas e recursos humanos adequados para a atenção à saúde, e, em especial, da atenção básica à saúde da mulher. O reconhecimento das fragilidades até aqui comentadas indica ainda que os programas de rastreamento devem ser estruturados e operacionalizados de tal forma a aumentar a abrangência em áreas rurais e margens urbanas, induzindo ações que garantam uma cobertura similar e de qualidade em todas as regiões e definindo estratégias de rastreamento compatíveis com os recursos da atenção médica efetivamente disponíveis. Deste esforço fazem parte a normatização e

regulação de procedimentos de rastreamento – como combinações com métodos de imagens, citologia e pesquisa de HPV -- com o qual esta pesquisa pretende colaborar.

Portanto, concluimos que como as lesões precursoras têm um longo período de latência, o seu diagnóstico somente é útil para o tratamento da NIC diminuindo o risco de doença invasora. O controle do câncer cérvico-uterino deve ser embasado, principalmente, na inclusão das mulheres nos programas de rastreamento e na repetição dos exames, sendo que o balanço adequado da combinação dos métodos depende do país e dos recursos nele utilizados.

6. Conclusões

1. A prevalência geral de alterações encontradas na IVA foi de 12,2%, na CO de 6,7% e na CH II de 19,2%. Tanto na IVA como na CO as alterações mais freqüentes foram compatíveis com lesões de baixo grau. A carga viral predominante da CH II foi inferior a 10URL/CO.
2. As alterações colposcópicas foram mais freqüentes em mulheres com IVA anormal, comparadas aquelas com alterações na citologia e com CH II acima de 1URL/CP. Entre as mulheres com IVA ou CO normais a proporção de colposcopia positiva foi muito baixa (menor que 5%). Já entre as mulheres com CH II negativa 16% apresentavam alguma alteração colposcópica.
3. Com sensibilidade maior que 70% para lesão histológica e especificidade de 91%, podemos concluir que a IVA apresentou no nosso estudo um bom desempenho quando avaliada isoladamente na detecção de NIC 1 ou mais. A sensibilidade da CH II foi a maior para detecção de NIC 2 ou mais. A especificidade da CO foi superior ao dos dois outros métodos tanto para NIC 1

como para lesões de alto grau, embora tenha deixado de diagnosticar 27 dos 38 casos com doença. Os valores preditivos negativos foram semelhantes para os três métodos e altos tanto para NIC 1 como para NIC 2 ou mais, já os valores preditivos negativos foram semelhantes embora baixos não atingindo 10% para NIC 2 ou mais.

4. A IVA contribuiu significativamente na detecção de doença histológica, embora a associação CO E CH II seja o melhor método para detecção de NIC 2 ou mais.

7. Referências Bibliográficas

APGAR, B.S.; BROTZMAN, G. HPV testing in the evaluation of the minimally abnormal Papanicolaou smear. ***Am Fam Physician*** 59(10):2794-801, 1999.

ARBYN, M.; BUNTINX F.; VAN RANST M.; PARASKEVAIDIS E.; MARTIN-HIRSCH P.; DILLNER J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. ***J Natl Cancer Inst***, 96(4):280-93, 2004.

ARROSSI, S.; SANKARANARAYANAN, R.; PARKIN, D. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. ***Salud Publica Mex.***, 45(Suppl 3):306-14, 2003.

BARRATT, A. Making the most of Pap tests. ***J Epidemiol Comm Health***, 55(11):774-5, 2001.

BASU, P.S.; SANKARANARAYANAN, R.; MANDAL, R.; ROY, C.; DAS, P.; CHOUDHURY, D.; et al. Calcutta Cervical Cancer Early Detection Group. Visual inspection with acetic acid and cytology in the early detection of cervical neoplasia in Kolkata, India. ***Int J Gynecol Cancer*** 13(5):626-32, 2003.

BINGHAM, A.A.; BISHOP, A.; COFFEY, P.; WINKLER, J.; BRADLEY, J.; DZUBA, I.; et al. Factors affecting utilization of cervical cancer prevention services in low-resource settings. ***Salud Publica Mex***, 45(Suppl 3):408-16, 2003.

BLUMENTHAL, P. **Atlas for Unaided Visual Inspection of the Cervix**, JHPIEGO, Baltimore, 1997.

BOSCH, F.X. Epidemiology of human papillomavirus infections: new options for cervical cancer prevention. **Salud Publica Mex**, 45(Supl 3):326-39, 2003.

BRATTI, M.C.; RODRIGUEZ, A.C.; SCHIFFMAN, M.; HILDESHEIM, A.; MORALES, J.; ALFARO, M.; et al. Description of a seven-year prospective study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia among 10000 women in Guanacaste, Costa Rica, **Rev Panam Salud Publica**, 15(2):75-89, 2004.

CLAVEL, C.; BORY, J.P.; RIHET, S.; MASURE, M.; DUVAL-BINNINGER, I.; PUTAUD, I. et al. Comparative analysis of human papillomavirus detection by hybrid capture assay and routine cytologic screening to detect high-grade cervical lesions. **Int J Cancer**, 9; 75(4):525-8, 1998.

CLAVEL, C.; MASURE, M.; BORY J. P.; PUTAUD, I.; MANGEONJEAN, C.; LORENZATO, M. et al. Hybrid Capture II-based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: a preliminary study on 1518 women. **Br J Cancer**, 80(9):1306-11, 1999.

CLAES, P.; De VUYST H.; GONZALES, C.; GARCIA A., BELLO, R.E.; TEMMERMAN, M. Performance of the acetic acid test when used in field conditions as a screening test for cervical cancer. **Trop Med Int Health**, 8(8):704-9, 2003.

COSTA, S.; SIDERI, M.; SYRJANEN, K.; TERZANO, P.; DE NUZZO, M.; DE SIMONE, P. et al. Combined Pap smear, cervicography and HPV DNA testing in the detection of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. **Acta Cytol**, 44(3):310-8, 2000.

COX, J.T. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. The clinician's view: role of human papillomavirus testing in the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Guidelines for the management of abnormal cervical cytology and cervical cancer precursors. **Arch Pathol Lab Med**, 127(8): 950-8, 2003.

CRONJÉ, H.S.; COOREMAN, B.F.; BEYER, E.; BAM, R.H.; MIDDLECOTE, B.D.; DIVALL, P.D. Screening for cervical neoplasia in a developing country utilizing cytology, cervicography and the acetic acid test. **Int J Gynaecol Obstet**, 72(2):151-7, 2001.

CRONJÉ, H.S.; PARHAM, G.P.; COOREMAN, B.F.; DE BEER, A .; DIVALL, P.; BAM, R.H. A comparison of four screening methods for cervical neoplasia in a developing country. **Am J Obstet Gynecol**, 188(2):395-400, 2003.

CRONJÉ H.S. Screening for cervical cancer in developing countries. **Int J Gynaecol Obstet**, 84(2):101-8, 2004.

DECLARAÇÃO DE HELSINKE III: Sobre os princípios éticos para pesquisas em seres humanos. (online) Edimburgo, Escócia, 2000 (citada em 7 de outubro de 2000). Avaliável na Internet: <http://www.ibemol.com.br/declarações/helsinque>

DENNY, L.; KUHN, L.; POLLACK, A.; WAINWRIGHT, H.; WRIGHT, T.C.JR. Evaluation of alternative methods of cervical cancer screening for resource-poor settings. **Cancer** 15; 89(4):826-33, 2000a.

DENNY, L.; KUHN, L.; RISI, L.; RICHART, R.M.; POLLACK, A.; LORINCZ, A.; et al. Two-stage cervical cancer screening: an alternative for resource-poor settings. **Am J Obstet Gynecol** 183(2):383-8, 2000b.

DENNY, L.; KUHN, L.; POLLACK, A.; WRIGHT, T.C. Direct visual inspection for cervical cancer screening: An analysis of factors influencing test performance. **Cancer**, 15:1699-707, 2002.

DEXEUS, S.; CARARACH, M.; DEXEUS, D. The role of colposcopy in modern gynecology. **Eur J Gyneaec Oncol**, XXIII n.4, 2002.

FAHEY, M.T.; IRWIG, L.; MACASKILL, P. Meta-analysis of Pap test accuracy. **Am J Epidemiol**. 141(7):680-9, 1995.

FOLLEN, M.; RICHARDS-KORTUM, R. Emerging technologies and cervical cancer. **Natl Cancer Inst**, 92(5):363-5, 2000.

FRANCO, E.; VILLA, L.L.; ROHAN, T.; FERENCZY, A.; PETZ-ERLER, M.; MATHLASHEWSKI, G. Ludwig McGill Study Group. Design and methods of the Ludwig-McGill longitudinal study of the natural history of the human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Brazil. **Rev Panam Salud Publica**, 6(4):223-233, 1999.

FRANCO, E. Are you ready for a paradigm change in cervical cancer? **Lancet**, 362(6):1866-7, 2003.

GAFFIKIN, L.; LAUTERBACH, M.; BLUMENTHAL, P.D. Performance of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: a qualitative summary of evidence to date. **Obstet Gynecol Survey**, 58(8):543-550, 2003.

GOLDIE, S.J., KIM, J.J., WRIGHT, T.C. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. **Obstet Gynecol**, 103(4):619-31, 2004a.

GOLDIE, S.J.; KOHLI, M.; GRIMA, D.; WEINSTEIN, M.C.; WRIGHT, T.C.; BOSCH, F.X.; FRANCO, E. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. **J Natl Cancer Inst**, 21;96(8):604-15, 2004b .

GONTIJO, R.C.; DERCHAIN, S.; ORTIZ, R.; GUARISI, R.; SARIAN, L.O.; BRAGANÇA, J.F.; et al. Fatores associados às alterações da colpocitologia oncológica, à inspeção visual com ácido acético e à detecção de DNA HPV de alto risco oncogênico em mulheres de uma unidade básica de saúde em Campinas. **J Bras Doenças Sex Transm**, 14 (4):4-8, 2002.

GONTIJO, R.C. **Citologia oncológica, captura de híbridos II e inspeção visual no rastreamento de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas em uma unidade básica de saúde de Campinas**- Campinas. 2003. [Dissertação- Mestrado- Universidade Estadual de Campinas].

GONTIJO, R.C.; DERCHAIN, S.; ROTELI-MARTINS, C.; SARIAN, L.O.; BRAGANÇA, J.F.; ZEFERINO, L.C.; et al. Avaliação de métodos alternativos à citologia no rastreamento de lesões cervicais: detecção de DNA HPV e inspeção visual. **RBGO**, 26(4):269-275, 2004.

HAKAMA, M.; HRISTOVA, L. Effect of screening in the Nordic cancer control up to the year 2017. **Acta Oncol**, 36(2):119-28, 1997.

HOPMAN, E.H.; KENEMANS, P.; HELMERHORST, T.J.M. Positive Predictive rate of colposcopic examination of the cervix uteri: an overview of literature. **Obstet Gynecol Survey**, 53(2):97-106, 1998.

HUBBARD, R.A. Human papillomavirus testing methods. **Arch Pathol Lab Med**, 127(8):940-5, 2003.

IFTNER, T.; VILLA, L.L. Human papillomavirus technologies. **J Natl Cancer Inst Monogr**, 31:80-8, 2003.

INCA. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativas/2003/index.asp?link=mapa_neoplasia.asp> acessado em 24/04/2004.

JERONIMO, J.; CASTLE, P.E.; HERRERO, R.; BURK, R.D.; SCHIFFMAN, M. HPV testing and visual inspection for cervical cancer screening in resource-poor regions. **Int J Gynaecol Obstet**, 83(3):311-3, 2003.

JHPIEGO Cervical Cancer Project. Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: test qualities in a primary-care setting. University of Zimbabwe/ [No authors listed] **Lancet**, 353(9156):869-73, 1999.

KOSS, L.G. From koilocytosis to molecular biology: the impact of cytology on concepts of early human cancer. The 32nd Maude Abbott lecture. **Mod Pathol**, 2(5):526-35, 1989.

KOSS LG. Cervical (Pap) smear. New directions. **Cancer**, 71(4 Suppl):1406-12, 1993.

KURMAN R.J.; SOLOMON D. **The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses**. New York: Springer-Verlag INC; 1994. 81p.

LAZCANO-PONCE, E.; ALONSO, P.; RUIZ-MORENO, J.A.; HERNADEZ-AVILA, M. Recommendation for cervical cancer screening programs in developing countries. The need for equity and technological development. **Salud Publica Mex**, 45(suppl 3):449-62, 2003.

LIAW, K.L.; GLASS, A.G.; MANOS, M.M.; GREER, C.E.; SCOTT, D.R.; SHERMAN, M. et al. Detection of Human Papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. **J Natl Cancer Inst**, 91(11):954-60, 1999.

LÖRINCZ, A. T.; CASTLE, P. E.; SHERMAN, M. E.; SCOTT, D. R.; GLASS, A.G.; WACHOLDER, S. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN 3 or cervical cancer. **Lancet**, 360:288-9, 2002.

LÖRINCZ, A. T.; CASTLE, P.E.; SHERMAN, M.E.; SCOTT, D.R.; GLASS, A.G.; WACHOLDER, S.; PROYECTO CONCORDIA COLLABORATIVE GROUP. Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia, Argentina: a population-based. **Sex Transm Dis**, 30(8):593-9, 2003.

MARTINEZ, E.Z. **Estimação Bayesiana do desempenho da colpocitologia oncológica, captura híbrida II e inspeção visual com ácido acético em detectar lesões cervicais pré-neoplásicas e neoplásicas**. Campinas. 2003. (Tese-Doutorado-Faculdade de Ciências Médicas-Universidade Estadual de Campinas).

MEIJER, C.J.; SNIJDERS, P.J.; VAN DEN BRULE, A.J. Screening for cervical cancer: should we test for infection with high-risk HPV? **CMAJ**, 163(5):535-8, 2000.

MEGEVAND, E.; DENNY, L.; DEHAECK, K.; SOETERS, R.; BLOCH, B. Acetic acid visualization of the cervix: an alternative to cytologic screening. **Obstet Gynecol**, 8(3):383-6, 1996.

MITCHELL, M.F.; SCHOTTENFELD, D.; TORTOLERO-LUNA, G.; CANTOR, S.B.; RICHARDS-KORTUM, R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. **Obstet Gynecol**, 91(4):626-31, 1998.

MILLER, A.B.; NAZEER, S.; FONN, S.; BRANDUP-LUKANOW, A.; REHMAN, R.; CRONJÉ, H.; et al. Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. **Int J Cancer**, 86(3):440-7, 2000.

- MILLER, A.B.; SANKARANARAYANAN, R.; BOSCH, F.X.; SEPULVEDA, C.
Can screening for cervical cancer be improved, especially in developing countries? *Int J Cancer*, 107(3):337-40, 2003.
- MONSONEGO, J.; BOSCH, F.X.; COURSAGET, P.; COX, J.T.; FRANCO, E.; FRAZER, I.; et al. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*, 108(3):329-33, 2004.
- MUNOZ N. Value of human papilloma virus testing in the diagnosis and screening of cervical neoplásica. *Med Clin*, 121(12):455-6, 2003.
- MUNOZ, N.; BOSH, X.; De SANJOSE, S.; HERRERO, R.; CASTELLSAGUE, X.; SHAH, K. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 348(6):518-27, 2003.
- MYERS, E.R.; McCRORY, D.C.; SUBRAMANIAN, S.; McCALL, N.; NANDA, K. Setting the target for a better cervical screening test: characteristic of a cost-effective test for cervical neoplasia screening. *Obstet Gynecol*, 96(5pt 1):645-52, 2000.
- NANDA K.; MCCRORY D.C.; MYERS E.R.; BASTIAN L.A.; HASSELBLAD V.; HICKEY J.D.; et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*, 132(10):810-9, 2000.
- NANDA K.; MYERS E.R. Selecting a cervical cytology screening test- What are the issues? *JCOM*, 8(3):29-32, 2001.
- NENE, B.M.; DESHPANDE, S.; JAYANT, K.; BUDUKH, A.M.; DALE, P.S.; DESHPANDE, D.A.; et al. Early detection of cervical cancer by visual inspection: a population –based study in rural India. *Int J Cancer*, 68:770-3, 1996.
- OTTAVIANO, M.; LA TORRE. P. Examination of the cervix with the naked eye using acetic acid test. *Am J Obstet Gynecol* 15:139-42, 1982.

RATNAM, S.; FRANCO, E.L.; FERENCZY, A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 9(9):945-51, 2000.

REID, R.; GREENBER, G.; LORINCZ, A .; JENSON, A .B.; LAVERTY, C.R.; HUSAIN, M.; et al. Should cervical cytologic testing be augmented by cervicography or human papillomavirus deoxyribonucleic acid detection? **Am J Obstet Gynecol**, 164(6 Pt 1):1461-9, 1991.

RICHART, R.M.; MASOOD, S.; SYRJANEN, K.J.; VASSILAKOS, P.; KAUFMAN, R.H.; MEISELS, A.; et al. Human papillomavirus. International Academy of Cytology Task Force summary. Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial. **Acta Cytol**, 42(1):50-8, 1998.

SANKARANARAYANAN, R.; WESLEY, R.; SOMANATHAN, T.; DHAKAD, N.; SHYAMALAKUMARY, B.; AMMA, N.S. et al. Visual inspection of uterine cervix after the application of acetic acid in the detection of cervical carcinoma and its precursors. **Cancer**, 83:2150-6, 1998.

SANKARANARAYANAN R. Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene meeting at Manson House, London 17 January 2002. Cervical cancer in developing countries. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, 96(6):580-5, 2002.

SANKARANARAYANAN, R.; RAJKUMAR, R.; ARROSSI, S.; THERESA, R.; ESMY, P.O.; MAHE, C. Determinants of participation of women in a cervical cancer visual screening trial in rural south India. **Cancer Detect Prev**, 27(6):457-65, 2003.

SANKARANARAYANAN, R.; RAJKUMAR, R.; THERESA, R.; ESMY, P.O.; MAHE, C.; BAGYALAKSHMI, K.R. Initial results from a randomized trial of cervical visual screening in rural south India. **Int J Cancer**, 109(3):461-7, 2004.

SASLOW, D.; RUNOWICZ, C.D.; SOLOMON, D.; MOSCICKI, A .B.; SMITH, R.A .; EYRE H.J.; et al. American Cancer Society. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. **CA Cancer J Clin**, 52(6):342-62, 2002.

SARAIYA, M.; LEE, N.C.; BLACKMAN, D.; SMITH, M.J.; MORROW, B.; MCKENNA, M.T. Observations from the CDC. An assessment of Pap smears and hysterectomies among women in the United States. **J Womens Health Genet Based Med**, 11(2):103-9, 2002.

SARAIYA, B.U.; Preventable but not prevented: the reality of cervical cancer. **J Obstet Gynecol Res**, 5:351-59, 2002.

SCHIFFMAN, M.H.; BAUER, H.M.; HOOVER, R.N.; GLASS, A.G.; CADELL, D.M.; RUSH, B.B. et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. **J Natl Cancer Inst**. 85(12):958-64, 1993.

SCHIFFMAN, M.; HERRERO, R.; HILDESHEIM, A.; SHERMAN, M.E.; BRATTI, M.; WACHOLDER, S. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. **JAMA**, 283(1):87-93, 2000.

SCHIFFMAN, M. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. **Lancet**, 360(9328):228-9, 2002.

SCHIFFMAN, M.H.; CASTLE, P. Epidemiologic studies of a necessary causal risk factor: human papillomavirus infection and cervical neoplasia. **J Natl Cancer Inst**, 19; 95(6):E2, 2003a.

SCHIFFMAN M.; CASTLE P.E. Human papillomavirus: epidemiology and public health. **Arch Pathol Lab Med** ;127(8):930-4, 2003b.

SCHGAL, A.; SINGH, V.; BHAMBHANI, S.; LUTHURA, U.K.; Screening for cervical cancer by direct inspection. **Lancet**, 339:282, 1991.

SCULLY R.E.; BONFIGLIO T.A.; KURMAN R.J.; SILVERBERG, S.G.; WILKINS, E.J. Histological typing of female genital tract tumors. **World Health Organization – International histological classification of tumors**. 2nd Ed Berlin: Springer-Verlag. 1994.

STAFL, A.; WILBANKS, G.D. An international terminology of colposcopy: report of the Nomenclature Committee of the International federation of Cervical Pathology and Colposcopy. **Obstet Gynecol**, 77:313-4, 1991.

SYRJANEN, K.; YLISKOSKI, M.; KATAJA, V.; HIPPELAINEN, M.; SYRJANEN, S.; SAARIKOSKI, S.; et al. Prevalence of genital human papillomavirus infections in a mass-screened Finnish female population aged 20-65 years. **Int J STD AIDS**, 1(6):410-5, 1990a.

SYRJANEN, S.; SAASTAMOINEN, J.; CHANG, F.J.; JI, H.X.; SYRJANEN, K. Colposcopy, punch biopsy, in situ DNA hybridization, and the polymerase chain reaction in searching for genital human papillomavirus (HPV) infections in women with normal PAP smears. **J Med Virol**, 31(4):259-66, 1990b.

SYRJANEN, K.; SYRJANEN, S. Human papillomavirus (HPV) typing as an adjunct to cervical cancer screening. **Cytopathology**, 10(1):8-15, 1999.

SYRJANEN, K.J.; SYRJANEN, S.M. **Papillomavirus infection in human pathology**. Chichester: John Wiley & Sons LTDA; 2000. 615p.

VAN LE, L.; BROEKHUIZEN, F.F.; STEFLE, R.J.; BEHAR, M.; SAMTER, T. Acetic acid isualization of the cervix to detect cervical dysplasia. **Obstet Gynecol**, 81(2):293-5, 1993.

WACHOLDER, S. Statistical issues in the design and analysis of studies of human papillomavirus and cervical neoplasia. **J Natl Cancer Inst Monogr**, (31):125-30, 2003.

WALKER, P.; DEXEUS, S.; DE PALO, G.; BARRASSO, R.; CAMPION, M.; GIRARDI, F.; et al. Nomenclature Committee of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. **Obstet Gynecol**, 101(1):175-7, 2003.

- WANG, H.; CHIA, K.S.; DU, W.B.; LEE, J.; SANKARANARAYANAN, R.; SANKILA, R. et al. Population-based survival for cervical cancer in Singapore, 1968-1992. **Am J Obstet Gynecol**, 188(2):324-9, 2003.
- WESLEY, R.; SANKARANARAYANAN, R.; MATHEW, B.; CHANDRALEKHA, B.; AYSHA BEEGUM, A.; AMMA, N.S.; et al.. Evaluation of visual inspection as a screening test for cervical cancer. **Br J Cancer**, 75:436-40, 1997.
- WOLF, J.K.; FRANCO, E.L.; ARBEIT, J.M.; SHROYER, K.R.; WU, T.C.; RUNOWICZ, C.D.; et al. Innovations in understanding the biology of cervical cancer. **Cancer**, 98(9 Suppl):2064-9, 2003.
- WRIGHT, T.C. JR.; DENNY, L.; KUHN, L.; GOLDIE, S. Use of visual screening methods for cervical cancer screening. **Obstet Gynecol Clin N Am**, 29: 701-734, 2002a.
- WRIGHT, T.C.; COX, J.T.; MASSAD, L.S.; TWIGGS, L.B.; WILKINSON, E.J. 2001 Consensus guideline for the management of women with cervical cytological abnormalities. **JAMA**, 287(16):2120-9, 2002b.
- WRIGHT, T.C. JR.; COX, J.T.; MASSAD, L.S.; CARLSON, J.; TWIGGS, L.B.; WILKINSON, E.J. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. **Am J Obstet Gynecol**, 189(1):295-304, 2003.
- WRIGHT, T.C. JR.; SCHIFFMAN, M.; Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical cancer screening. **N Engl J Med**, 348(6):489-90, 2003.
- WRIGHT, T.C. JR.; SCHIFFMAN, M.; SOLOMON, D.; COX, J.T.; GARCIA, F.; GOLDIE, S.; et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. **Obstet Gynecol**, 103(2):304-9, 2004.

8. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2002).

9. Anexos

9.1. Anexo 1 - Cartaz de Convite



EXAMES DE PAPANICOLAOU E TESTE DO HPV

**O DEPARTAMENTO DE TOCOGINECOLOGIA DA FCM
ESTÁ REALIZANDO, EM CONJUNTO COM A UNIÃO
EUROPÉIA, TRIAGEM PARA ALTERAÇÕES DO COLO
UTERINO. O EXAME DE PAPANICOLAOU E O TESTE DE
HPV ESTÃO SENDO REALIZADOS GRATUITAMENTE POR
MÉDICOS DO CAISM NAS MULHERES INTERESSADAS**

**AGUARDAMOS VOCÊS, MÉDICAS, ALUNAS E
FUNCIONÁRIAS !!**

AGENDAMENTOS PELO TEL. 37889430 (8:30-17:00H)

9.2. Anexo 2 - Check List

Primeira visita - Critérios de Seleção

UNICAMP Código 7

1. Número -

2. Data / / (dia/mês/ano)

A paciente será elegível se responder SIM a todos os itens a seguir:

1. Mulher? _____ ☐ Sim _____ ☐ Não

2. Idade entre 18 e 60 anos? _____ ☐ Sim _____ ☐ Não

3. Termo de consentimento assinado? _____ ☐ Sim _____ ☐ Não

4. NÃO tem deficiência imunológica, corticoterapia, HIV,
neoplasias, radioterapia, quimioterapia, diabetes,
transplante ou outra doença importante? _____ ☐ Sim _____ ☐ Não

5. Útero intacto? _____ ☐ Sim _____ ☐ Não

6. NÃO tem atualmente lesões cervicais induzidas por HPV,
NIC ou câncer? _____ ☐ Sim _____ ☐ Não

7. NÃO tem atualmente lesões vulvares/ vaginais
induzidas por HPV? _____ ☐ Sim _____ ☐ Não

8. NÃO teve relações sexuais, medicação nos últimos 3 dias? _____ ☐ Sim _____ ☐ Não

9.3. Anexo 3 - Termo de Consentimento

Título do Estudo: Melhoria da qualidade dos programas de controle de câncer de colo uterino, comparando a citologia oncológica (CO), inspeção visual, cervicografia e teste para detecção do Papilomavírus Humano (HPV), como otimizador de rastreamento na região de Campinas

Pesquisadores: Joana Fróes Bragança

Justificativa e objetivo do estudo e planejamento do estudo:

O câncer do colo de útero é a terceira doença maligna mais freqüente entre as mulheres do mundo inteiro. Existe forte correlação entre as infecções genitais causadas por determinados grupos de vírus e o desenvolvimento deste câncer anos mais tarde. Esses vírus, do grupo do papilomavírus humano (HPV), são adquiridos geralmente durante as relações sexuais. Este estudo visa comparar diferentes métodos de diagnóstico do câncer do colo uterino e suas lesões precursoras. Reunirá este tipo de informação através do preenchimento de um questionário sobre a saúde das participantes e coleta de amostras de exames do colo de útero a procura de uma eventual infecção pelo HPV ou lesão precursora no colo do útero.

Descrição dos procedimentos

O primeiro passo será uma entrevista na sala de espera que lhe explicará o estudo. Após esta entrevista, será realizado um exame pélvico interno; o médico fará um Papanicolaou e depois aplicará ácido acético no colo do útero e vai olhar a procura de alguma lesão (ferida). Este exame se chama inspeção visual. Realizarão também um exame de DNA de HPV (se você não tiver nenhuma experiência a respeito desse exame informe o médico para que ele lhe explique); Cervicografia onde serão feitas duas fotografias do seu colo de útero, e as fotos depois de reveladas, mostrarão seu colo em grande aumento e a colposcopia que é o exame do colo do útero com

aparelho com lente de aumento e, em caso de alterações poderá ser feita biópsia (retirada de pequeno pedaço do colo uterino), para verificar se realmente você tem doença.

O material da citologia será encaminhado ao Laboratório de Citopatologia do CAISM, e alguns exames serão sorteados e encaminhados para São Paulo e posteriormente para Roma, Itália para o controle de qualidade. O material coletado para CAPTURA DE HÍBRIDOS será encaminhado ao Laboratório de Procedimentos Especializados do CAISM, e alguns serão sorteados e posteriormente encaminhados para a Finlândia, também para controle de qualidade. As cervicografias serão reveladas no CAISM, mas a sua leitura será feita na Itália, onde serão lidos os resultados por um avaliador treinado pelo laboratório que patenteou o aparelho.

Riscos associados com o estudo:

Os procedimentos usados para a colheita de amostras são indolores e são normalmente realizados em mulheres sexualmente ativas. No Brasil, o mais utilizado é o exame de Papanicolaou. Os outros exames - CAPTURA DE HÍBRIDOS para HPV DNA, cervicografia, a inspeção visual e a colposcopia - são métodos que serão utilizados junto com o Papanicolaou. Isto levará a um aumento do tempo do exame ginecológico, mas não trará nenhum outro risco ou desconforto.

Benefícios do estudo:

Você fará um exame de Papanicolaou, cervicografia, um exame para detectar infecção pelo HPV e uma colposcopia. Você também receberá orientação sobre quaisquer anormalidades que possam vir a ser reveladas pelos resultados dos exames.

Exames aos quais será submetida em consequência da pesquisa:

O médico lhe informará os resultados do seu Papanicolaou, da CAPTURA DE HÍBRIDOS, da cervicografia e da biópsia (se tiver sido realizada) dentro de oito semanas em uma nova consulta e por escrito. Se todos os seus exames vierem negativos, você será orientada sobre eles e serão sanadas eventuais dúvidas. Se um ou mais dos resultados dos exames coletados na primeira consulta vier alterado você poderá ser acompanhada anualmente (se tiver lesões chamadas NIC 1, de baixo grau) ou

tratada imediatamente (se tiver lesões de alto grau, chamadas NIC 2 ou 3). Depois que este estudo houver terminado, planejamos iniciar um estudo para avaliar a manutenção da ausência de doença e cura espontânea. Se for necessário coletar material para biópsia, será inicialmente avaliado da UNICAMP e alguns casos serão encaminhados para a Finlândia, para avaliação de marcadores biológicos por imunohistoquímica, de proteínas para divisão celular, marcadores biológicos de prognóstico, apoptose, interações HIV-HPV, e carga viral (HPV). Em alguns casos será realizado um exame para ver se o HPV que você tem apresenta alterações genéticas (do DNA do vírus, não do seu). É importante entender que todos estes exames não modificam seu tratamento.

Direito a fazer perguntas e/ou retirar-se do estudo:

Você pode fazer perguntas sobre o estudo e tem direito de retirar-se do estudo quando quiser e não estará obrigada a ser submetida a exame do colo do útero com coleta de amostras. Se você tiver alguma pergunta, por favor, entre em contato com: Dra. Joana Fróes Bragança, Dra. Samara Messias ou Dra. Sophie Derchain no telefone 3788 9305 das 8:00 às 17:00 horas. A sua participação é voluntária. Negar-se a tomar parte ou continuar o estudo não implica nenhuma penalidade ou perda de benefícios ou de atenção que lhe sejam devidos por seu prestador de saúde. Sua participação será tratada com absoluto sigilo e seu nome não será mencionado nos informes do estudo. Seus dados médicos ou amostras do estudo poderão ser enviados e processados em outros lugares, no Brasil, Argentina e Europa, sempre respeitando as exigências da Diretiva de Proteção de Dados da União Européia (95/46/EC) e/ou a lei equivalente aplicável. Este termo de consentimento foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM UNICAMP e qualquer recurso ou reclamação poderá ser efetuada pelo Fone 3788 8936.

Assinatura da participante: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Campinas, _____ 2002.

9.4. Anexo 4 - Questionário

SCREENING - Dados Demográficos

UNICAMP Código 7

1. Número -
2. Data / / (dia/mês/ano)

DADOS GERAIS

3. Data de nascimento: / / (dia/mês/ano)
4. Estado conjugal: (1) solteira (2) vive com parceiro
5. Educação: anos de estudo
6. Cor: (1) branca (2) preta (3) mestiço (4) Outro

HISTÓRIA MÉDICA

1. Última menstruação: / / (dia/mês/ano)
2. Idade à primeira relação sexual: anos de vida
3. Você está grávida ? (0) Não (1) Sim (2) não sabe
4. Número de: gestações = partos + cesáreas + aborto / morte ante natal
5. Número de: parceiros sexuais desde primeira relação
6. Número de: parceiros sexuais nos últimos 12 meses
7. Um dos seus parceiros teve alguma doença sexualmente transmissível agora ou no passado: (0) Não (1) Sim (2) Ignorado
8. Contracepção: (1) Hormonal – número total de anos:
(2) Camisinha (3) DIU (4) Laqueadura (5) Outro
9. Você já teve uma destas doenças sexualmente transmissíveis (Tricomonas, gonorréia, HPV, sífilis): (0) Não (1) Sim (2) Ignorado

FATORES DE RISCO

10. CO anterior: (1) Sim Quantos em toda sua vida?
Quando foi o último? meses

(2) nunca

11. Antecedentes de HPV: (pacientes com infecção atual devem ser excluídos do estudo):

(1) Vulvar (2) Anal (3) Oral (4) NIC (5) Carcinoma (6) Sem antecedente

12. Tabagismo: (0) Nunca

(1) Sim - atualmente

Há quantos anos? Quantos cigarros ao dia?

(2) Sim - no passado

Por quantos anos? Quantos cigarros ao dia?

Há quantos anos parou?

13. Antecedente de uso de drogas: (0) Não (1) Sim

1. Code ☐ - ☐☐☐☐2. Date ☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐ (dd/mm/yyyy)**TO BE PERFORMED AT FIRST VISIT - SCREENING**

3. PAP SMEAR COLLECTED BY: (1) Citobrush (2) Ayre (3) Citobrush + Ayre

4. PAP SMEAR RESULT: (0) Normal - with endocervical cells

(1) Normal – without endocervical cells

(2) LSIL (3) HSIL (4) ASCUS

(5) AGCUS (6) CARCINOMA (7) ADENOCARCINOMA

(8) Inadequate, due to _____

5. HYBRID CAPTURE BY PHYSICIAN: (0) No (1) Yes

6. HYBRID CAPTURE RESULT: RLU _____ INDEX _____

7. HYBRID CAPTURE SELF-SAMPLING: (0) No (1) Yes

8. HYBRID CAPTURE RESULT: RLU _____ INDEX _____

9. RNA SAMPLING: (0) No (1) Yes

10. RNA RESULT: (0) Normal (1) Abnormal

VISUAL INSP. ACETIC ACID1.1 Negativa(1.1) Normal: a nulípara b muco cervical c múltiparad DIU e metaplasia escamosa(1.2) Atípico: a ectrópio b inflamação c cisto de Nabothd pólipos e leucorréia1.2 Positiva(2.1) Neoplasia Intra-epitelial a condiloma b NIC 1 c NIC 2 d NIC 3(2.2) Câncer a crescimento couve flor b massa hemorrágica na vagina

11. VISUAL INSP. ACETIC ACID RESULT:

(0) Normal (1) Abnormal (2) Suggestive of câncer

12. VISUAL INSP. IODINE SOLUTION:

(0) No (1) Yes

13. VISUAL INSP. IODINE SOLUTION:

(0) Normal (1) Abnormal (2) Suggestive of cancer

14. CERVICOGRAPHY:

(0) No (1) Yes - Nº.

15. CERVICOGRAPHY RESULT: (0) Technically defected (1) Negative (2) Positive

If negative: (1) N1 (2) N2 (3) A1 (4) A2

If positive: (1) P1 (2) P2 (3) P3

16. CONDUCT:

- (0) All exams negative – eliminated from study
- (1) All exams negative – will be re-screened by HCII 24 months after (20% - randomized)
- (2) All exams negative – will be submitted to colposcopy (5% - randomized)
- (3) All exams negative – will be submitted to colposcopy because of Argentina trial
- (4) Lesions at vulva or vagina (independent of exams) – will need colposcopy evaluation
- (5) One or more exam altered – will need colposcopy evaluation

Retorno data / / (dd/mm/yyyy)

Número -

Data / / (dia / mês / ano)

RESULT OF COLPOSCOPY: (0) Normal - go to question 19 (1) Abnormal

FINDINGS OF COLPOSCOPY AT TRANSFORMATION ZONE:

- (0) No findings (1) Aceto-white epithelium (2) Flat epithelium
- (3) Micropapilar epithelium (4) Punctation (5) Mosaic
- (6) Leukoplakia (7) Iodine negative area (8) Abnormal blood vessels

FINDINGS OF COLPOSCOPY OUT OF TRANSFORMATION ZONE:

- | | | |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| (0) No findings | (1) Aceto-white epithelium | (2) Flat epithelium |
| (3) Micropapilar epithelium | (4) Punctation | (5) Mosaic |
| (6) Leukoplakia | (7) Iodine negative area | (8) Abnormal blood vessels |

OTHER FINDINGS OF COLPOSCOPY:

- (0) No satisfactory colposcopic findings (squamous columnar junction no visible, inflammation or atrophy)
- (1) Colposcopic indicators of invasive carcinoma
- (2) Vaginal alterations
- (3) Vulvar alterations

21. BIOPSY: (0) No - go to question 24 (1) Yes

22. BIOPSY RESULT:

- (0) Normal**
- (1) Acute colpitis, inflammation, others
- (2) Malignant or pre-malignant squamous cells alterations
- (3) Malignant or pre-malignant glandular cells alterations
- (4) Malignant or pre-malignant connective tissue alterations

23. IF BIOPSY = 2,3,4, INDICATE GRADE:

- | | | |
|------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| (1) HPV infection no-CIN | (2) Condyloma acuminatum | 3) CIN I |
| (4) CIN II | (5) CIN III | (6) Microinvasive carcinoma(-5mm) |
| (7) Macroinvasive carcinoma (+5mm) | | |
| (8) VAIN | | (9) Invasive carcinoma of vagina |
| (10) VIN | | (11) Invasive carcinoma of vulva |

24. CONDUCT:
- (0) No lesion, eliminated from study
 - (1) No lesion, but HCII positive - no treatment, follow-up 6/6months during 24months with Pap Smear, visual inspection and cervicography (only for Campinas). Hybrid capture to be performed at 12th and 24th month of follow-up.
 - (2) LSIL – no treatment, follow-up 6/6months during 24months with Pap Smear, visual inspection and cervicography (only for Campinas). Hybrid capture to be performed at 12th and 24th month of follow-up.
 - (3) HSIL – treatment

25. IF CONDUCT=3, INDICATE FINAL TREATMENT:

- (1) Removal (not-conization) by LEEP
- (2) Conization by LEEP
- (3) Cold-knife conization
- (4) Hysterectomy
- (5) Hysterectomy and lymphadenectomy
- (6) Vulvectomy
- (7) Radiotherapy
- (8) Chemotherapy
- (9) Combination of radio/chemo/surgery

26. Retorno data / / (dd/mm/yyyy)

9.5. Anexo 5

Numa segunda fase comparamos a imagem específica descrita na IVA com aquela encontrada na colposcopia. Observamos que entre as mulheres com IVA negativa apenas 5% apresentaram alteração colposcópica, sendo que destas a grande maioria foi alteração tênue. Os principais achados colposcópicos das 84 mulheres com IVA sugestiva de condiloma ou NIC 1 foram epitélio branco tênue (33%) e mosaico tênue (15%). Apenas 15 mulheres (17%) com VIA sugestiva de condiloma NIC 1 apresentaram colposcopia normal. Já nas 14 mulheres com IVA sugestiva de NIC 2 ou 3, 13 (92%) dos casos apresentaram mosaico e pontilhado tênues, sendo que em 5 casos as alterações eram grosseira, sugerindo lesão de alto grau. A mulher que apresentou IVA sugestiva de câncer mostrava vasos atípicos na colposcopia (Tabela 20)

TABELA 20
COMPARAÇÃO ENTRE O RESULTADO DA IVA E OS ACHADOS COLPOSCÓPICOS

Colposcopia	IVA							
	Negativa		Condiloma/ NIC1		NIC 2/3		Câncer	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Normal	671	(94,5)	15	(17,6)	1	(7,2)	0	
Epitélio branco tênue	17	(2,4)	28	(34,1)	2	(14,2)	0	
Epitélio branco grosseiro	2	(0,2)	9	(10,5)	2	(14,2)	0	
Mosaico tênue	9	(1,4)	13	(15,4)	3	(21,5)	0	
Mosaico grosseiro	1	(0,1)	3	(3,6)	2	(14,2)	0	
Pontilhado tênue	3	(0,4)	9	(10,5)	3	(21,5)	0	
Pontilhado grosseiro	3	(0,4)	5	(6,0)	1	(7,2)	0	
Vasos atípicos	2	(0,3)	0	(0)	0	(0)	1	(100)
Leucoplasia	2	(0,3)	2	(2,3)	0	(0)	0	
TOTAL	710	(100)	84	(100)	14	(100)	1	(100)

Comparando os achados colposcópicos com o diagnóstico final observamos que, embora o epitélio aceto-branco tenha sido a alteração mais freqüente, apenas 15% destas mulheres apresentavam doença histologicamente confirmada. Entretanto, mais de 50% das mulheres com mosaico ou pontilhado tinham NIC 1 ou mais. Das três mulheres com vasos atípicos, duas tinham NIC 2 ou 3 e uma carcinoma invasor (Tabela 21)

TABELA 21
DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO O RESULTADO
DA COLPOSCOPIA E O DIAGNÓSTICO FINAL

Diagnóstico final	Colposcopia											
	Normal		Epitélio aceto-branco		Mosaico		Pontilhado		Vasos atípicos		Leucoplasia	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sem doença	687	(100)	50	(84)	16	(54)	12	(50)	0	(0)	3	(75)
NIC 1	0	(0)	8	(13)	11	(34)	8	(33)	0	(0)	1	(25)
NIC 2/3	0	(0)	2	(3)	4	(12)	4	(17)	2	(75)	0	(0)
Câncer invasor	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(25)	0	(0)
TOTAL	687	(100)	61	(100)	32	(100)	24	(100)	3	(100)	4	(100)